Консолідовані

настанови ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 3: Діагностика

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

Консолідовані

настанови ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 3: Діагностика

**Всесвітня організація охорони здоров’я**



Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 3: діагностика

ISBN 978-92-4-010798-4 (електронна версія)

ISBN 978-92-4-010799-1 (друкована версія)

**© Всесвітня організація охорони здоров’я, 2025 рік**

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

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

Будь-яке посередництво, що стосується суперечок, які виникають у зв’язку з ліцензією, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

**Пропоноване цитування**. Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 3: діагностика. Женева: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2025 рік. Ліцензія: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/).

**Дані бібліографічного запису (CIP).** Дані бібліографічного запису доступі за посиланням: <https://iris.who.int/>.

**Продажі, права та ліцензування.** Щоб придбати публікації ВООЗ, перейдіть за посиланням: <https://www.who.int/publications/book-orders>. Інформація щодо подання запитів стосовно комерційного використання, а також стосовно прав і ліцензування міститься за посиланням: <https://www.who.int/copyright>.

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

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

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

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

Технічний дизайн компанії Cadman Дизайн компанії Inis Communication

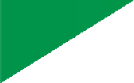
# Зміст

###### [Подяки v](#_bookmark0) [Aбревіатури та акроніми vii](#_bookmark1) [Визначення ix](#_bookmark2) [Стислий виклад документа x](#_bookmark3)

[1. Вступ 1](#_bookmark5)

* 1. [Передумови 1](#_bookmark5)
  2. [Визначення класу діагностики ТБ ВООЗ та попередня кваліфікація продукції 2](#_bookmark6)
     1. [Процедура перевірки A 2](#_bookmark6)
     2. [Профедура перевірки B 3](#_bookmark7)
  3. [Класи та продукти тестування 3](#_bookmark7)
     1. [Тести для первинної діагностики ТБ з виявленням стійкості до лікарських засобів 4](#_bookmark9)
     2. [Тести для первинної діагностики ТБ без виявлення стійкості до лікарських засобів 5](#_bookmark10)
     3. [Подальші тести для виявлення стійкості до туберкульозних препаратів 5](#_bookmark10)
     4. [Тести для діагностики інфекції ТБ 6](#_bookmark11)
  4. [Сфера застосування документа 7](#_bookmark12)
  5. [Цільова авдиторія 7](#_bookmark12)
  6. [Сфера застосування документа 7](#_bookmark12)
  7. [Цільова авдиторія 7](#_bookmark12)

1. [Рекомендації з діагностики захворювання на туберкульоз \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_9](#_bookmark13)
   1. [Тести для первинної діагностики ТБ з виявленням стійкості до лікарських засобів \_\_\_\_\_9](#_bookmark13)
      1. [Автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності (аТАНК-НС) для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину 9](#_bookmark13)
      2. Автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот помірної складності (аТАНК-ПС) для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_[\_\_\_\_\_24](#_bookmark17)
   2. [Тести для первинної діагностики ТБ без виявлення стійкості до лікарських засобів \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_37](#_bookmark18)
      1. [Ручні тести ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності для виявлення ТБ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_37](#_bookmark18)
   3. [Одночасне використання різних тестів для первинної діагностики ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, та дітей](#_bookmark22) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_[48](#_bookmark22)



iii

* + 1. [Одночасне використання різних тестів у людей, які живуть з ВІЛ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_50](#_bookmark24)

iv WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Fourth edition



iv

* + 1. Одночасне використання різних тестів у дітей без ВІЛ або з невідомим ВІЛ-статусом [\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 57](#_bookmark26)
    2. [Одночасне використання різних тестів у дітей з ВІЛ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_66](#_bookmark29)
  1. Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної стійкості після підтвердження ТБ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ [71](#_bookmark30)
     1. Автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності для виявлення стійкості ТБ до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду[\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_71](#_bookmark30)
     2. LPA  [для лікарських засобів першого ряду \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_83](#_bookmark33)
     3. [LPA для лікарських засобів другого ряду\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_87](#_bookmark35)
     4. ТАНК високої складності на основі гібридизації [для виявлення](#_bookmark36)

[стіфкості до піразинаміду\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_92](#_bookmark36)

* + 1. Таргетне секвенування наступного покоління[\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_100](#_bookmark37)
  1. [Список літератури\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_119](#_bookmark43)

1. [**Рекомендації щодо діагностики інфекції ТБ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_121**](#_bookmark44)
   1. Шкірні тести на основі антигену мікобактерії туберкульозу [для діагностики інфекції ТБ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_121](#_bookmark44)
   2. Туберкулінові шкірні проби та аналізи на вивільнення гамма-інтерферону для діагностики інфекції ТБ\_\_\_\_\_\_\_[\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_139](#_bookmark51)

[3 3. Туберкулінові шкірні проби та аналізи на вивільнення гамма-інтерферону для діагностики захворювання на ТБ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_142](#_bookmark52)

[3.4. Список літератури\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_147](#_bookmark53)

[**Додаток 1. Методи розробки настанови \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_149**](#_bookmark54)

[**Додаток 2. Заява про конфлікт інтересів членів Групи з розробки настанов та Групи зовнішніх експертів з огляду настанов**](#_bookmark55)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_[**153**](#_bookmark55)

[**Додаток 3. Члени ГРН із зазначенням сфери компетенції, регіону, гендера \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_163**](#_bookmark56)

**Веб-додатки \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_166**

Веб-додаток A. Список досліджень, включених до систематичного огляду, профілі GRADE, таблиці доказів для прийняття рішень: [https://doi.org/10.2471/B09340 Веб-додаток B. Систематичні огляди: https://doi.org/10.2471/B09341](https://doi.org/10.2471/B09340%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20Веб-додаток%20B.%20Систематичні%20огляди:%20https://doi.org/10.2471/B09341)



# Подяки

Рекомендації та зауваження, що містяться в настановах щодо політики, є результатом спільних зусиль фахівців різних спеціальностей. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вдячна їм за приділений час та надання підтримки. Були створені окремі Групи з розробки настанов (ГРН) для розробки кожної з настанов, що увійшли до цих консолідованих настанов. Висловлення подяки фахівцям, представленим нижче, стосуються лише тих настанов ВООЗ, які є новими в цьому виданні. Подяки за попередні настанови наведені у веб-додатку А.

Підготовку та написання цього документу - Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу - здійснювали під керівництвом Олексія Біцишина та Патриції Холл-Ейдс. Модуль 3: Діагностика - координували Олексій Коробіцин та Патриція Холл-Ейдсон за підтримки Карла-Майкла Натансона, під керівництвом Маттео Зіньоля та загальним керівництвом Терези Касаєвої, директора Глобальної програми ВООЗ з туберкульозу та здоров'я легень (ВООЗ/ГПТБ).

### Проведення тестів ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності для виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину

##### Одночасне тестування

**Керівний комітет ВООЗ**

Підготовку цього розділу настанов здійснювали під керівництвом Олексія Коробіцини за участю Аннабель Бадделі, Аннеміке Брандс, Денніса Фальзона, Терези Касаєвої, Сесілі Міллер, Карла-Міхаеля Натансона, Жасмін Солангон, Марії де лос Анхелес Варгас, Сабіни Веркюйль, Керрі Вайні та Маттео Зіньоля (усі є учасниками Глобальної програми ВООЗ боротьби з ТБ); Аджай Рангарадж та Олена Вовк (Глобальна програма ВООЗ з ВІЛ); Судех Ехсані (Європейське регіональне бюро ВООЗ); Амос Фадаре (Бюро ВООЗ у Нігерії).

##### **Група з розробки настанови**

Кобто Коура (співголова), Міжнародний союз боротьби з туберкульозом і легеневими захворюваннями, Париж, Франція; Джеремайя Чакая  Мухва, Товариство з респіраторних захворювань Кенії, Найробі, Кенія; Чамроун Сок Чуб, захисник пацієнтів, Пномпень, Камбоджа; Даніела Чірілло, Науковий інститут Сан-Рафаеле, Мілан, Італія; Кертан Дхеда, Кейптаунський університет, Кейптаун, Південна Африка; Кетрін Філдінг, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Лондон, Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії; Руміна Хасан, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан; Сірінафа Джіттімані, факультет медсестринства НТП Таїланду, Університет Чулалонгкорн, Бангкок, Таїланд; Катаріна Кранцер, Лондонська школа гігієни і тропічної медицини, Лондон, Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії; Андрій Мар'яндишев, Північний державний медичний університет, Міністерство охорони здоров'я Росії, Архангельськ, Російська Федерація; Норберт Нджека, Національна програма боротьби з ТБ Південної Африки, Преторія, Південна Африка; Шахід Валлі Омар, Національний інститут інфекційних захворювань, Національна служба медичних лабораторій, Йоганнесбург, Південна Африка; Ходжун Сон, Сеульський

v

національний університет, Сеул, Республіка Корея; Томас Шинник, консультант, Атланта, США; Сабіра Тахсін, Національна програма боротьби з ТБ, Міністерство регулювання та координації національних служб охорони здоров'я, уряд Пакистану, Ісламабад, Пакистан; Тімоті Вокер, Оксфордський університет, Хошимін, В'єтнам; Січао У, Національний центр контролю та профілактики туберкульозу, Китайський центр контролю та профілактики захворювань; Пекін, Китай.

**Група зовнішніх експертів з огляду настанов**

Мартіна Казенгі (Дитячий Фонд Елізабет Глейзер по боротьбі зі СНІДом, Вашингтон, США), Джаміля Ісмаїлова (Національна програма боротьби з ТБ, Душанбе, Таджикистан), Блесі Кумар (Глобальна коаліція захисників прав людини у сфері боротьби з ТБ, Делі, Індія), Фернанда Докхорн да Коста Йохансен (Національна програма боротьби з ТБ, Ріо-де-Жанейро, Бразилія), Петра де Хаас (Фонд боротьби з ТБ KNCV, Гаага, Нідерланди), Платон Єлисєєв (Національний центр фтизіатрії і пульмонології, Москва, Росія).

**Спеціаліст з методології**

Лоуренс Мбуагбау, Університет Макмастера, Гамільтон, Канада

**Група з проведення систематичного огляду**

Огляд діагностичної точності: Йоханна Ахсберг (Університет Південної Данії, Оденсе, Данія), Стефані Б’єррум (Університет Південної Данії, Оденсе, Данія), Девід Хорн (Університет Вашингтона, Сіетл, США), Ліберк Раджа Інбарадж (ICMR-Національний інститут дослідження туберкульозу, Ченнаї, Індія), Назір Ісмаїл (Університет Вітса, Йоганнесбург, Південна Африка), Олександр Кей (Медичний коледж Бейлор, Х’юстон, США), Мікашмі Колі (Фонд іноваційних нових діагностичних засобів (FIND), Женева, Швейцарія), Майя Медісон (Медичний коледж Бейлор, Х’юстон, США), Лаура Ольбріх (Клініка Мюнхенського університету, Мюнхен, Німеччина), Кеті Скендретт (Бірмінгемський університет, Бірмінгем, Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії), Маунанк Шах (Університет Джона Гопкінса, Елкрідж, США), Ємісі Таквоінгі (Бірмінгемський університет, Бірмінгем, Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії).

Огляд досліджень витрат та економічної ефективності: Сувеш Шрестха та Аліса Цверлінг (Університет Оттави, Канада).

Огляд і дослідження перспектив, реалізації та прийнятності для користувачів: Нора Енгель (Маастрихтський університет, Маастрихт, Нідерланди) та Елеонора Оходо (Кенійський медичний дослідницький інститут, Кісуму, Кенія).

#### Спостерігачі

Гранія Бріджен, Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Женева, Швейцарія; Смілка де Люссіньї, Офіс Unitaid, Женева, Швейцарія; Аніса Гадршенас, Офіс Unitaid, Женева, Швейцарія; Брайан Кайзер, Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Женева, Швейцарія; Мелані Кітонго, Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Женева, Швейцарія; Адам Пенн-Ніколсон, FIND, Женева, Швейцарія; Мортен Рювальд, FIND, Женева, Швейцарія.

#### Фінансування

Висловлюємо подяку Фонду Гейтса за надання фінансування. Погляди фінансуючих організацій не вплинули на розробку та зміст цих настанов.



# 

# Абревіатури та акроніми

|  |  |
| --- | --- |
| **АВГІ** | аналіз на вивільнення гамма-інтерферону |
| **aТАНК** | автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот |
| **аТАНК-НС** | автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності |
| **аТАНК-ПС** | автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот помірної складності |
| **БАЛ** | бронхоальвеолярний лаваж |
| **БЦЖ** | вакцина bacille Calmette–Guérin |
| **ВІЛ** | вірус імунодефіциту людини |
| **ВООЗ** | Всесвітня організація охорони здоров’я |
| **Глобальний фонд (ГФ)** | Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією |
| **ГРН** | Група з розробки настанов |
| **ДІ** | довірчий інтервал |
| **ДНК** | дезоксирибонуклеїнова кислота |
| **КНСРД** | країни з низьким і середнім рівнем доходу |
| **куо** | колонієутворюючі одиниці |
| **ЛС-ТБ** | лікарсько-стійкий туберкульоз |
| **MБТК** | мікобактерії туберкульозного комплексу |
| **МЛС** | множинна лікарська стійкість |
| **МЛС/Риф-ТБ** | ТБ з множинною лікарською стійкістю/ТБ стійкий до рифампіцину |
| **МЛС-ТБ** | ТБ з множинною лікарською стійкістю |
| **НТП** | національна програма боротьби з туберкульозом |
| **ООН** | Організація Об'єднаних Націй |
| **ПЛТ** | профілактичне лікування туберкульозу |
| **ПГС** | повногеномне секвенування |
| **Риф** | рифампіцин |
| **Риф-ТБ** | ТБ стійкий до рифампіцину |
| **РНК** | рибонуклеїнова кислота |
| **ПЛР** | полімеразна ланцюгова реакція |
| **рТАНК-НС** | ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності |
| **СМР** | спинномозкова рідина |
| **CНІД** | синдром набутого імунодефіциту |
| **СНП** | секвенування нового покоління |
| **СНРЛ-ТБ** | супранаціональна референс-лабораторія з ТБ |
| **Сполучене Королівство** | Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії |
| **США** | Сполучені Штати Америки |
| **ТАНК** | тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот |
| **ТАНК-НС** | тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності |
| **TБ** | туберкульоз |
| **ТМЧ** | тестування на медикаментозну чутливість |
| **ТНК** | тест на нуклеїнові кислоти |
| **ТШП** | туберкулінова шкірна проба (проба Манту) |
| **УФ** | ультрафіолет |
| **ШЛС** | стійкість до широкого спектру лікарських засобів |
| **ШЛС-ТБ** | ТБ з широкою лікарською стійкістю |
|  |  |

vii

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **AlereLAM** | ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM) для діагностики ТБ у осіб, що живуть з ВІЛ | |
| **BD** | Американська медична технологічна компанія «Becton Dickinson», що виробляє та продає медичні прилади, інструменти, реагент | |
| **CrI** | інтервал достовірності | |
| **CRS** | композитний (змішаний) еталонний стандарт | |
| **DALY** | рік життя з поправкою на непрацездатність | |
| **DIAMA** | діагностика туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в Африці | |
| **ERG** | Зовнішня група експертів з огляду настанов | |
| **FIND** | Фонд інноваційних нових методів діагностики | |
| **FL-LPA** | лінійний зонд-аналіз стійкості до лікарських засобів першого ряду | |
| **GRADE** | ранжування оцінки, розробки та аналізу рекомендацій | |
| **ICER** | інкрементний коефіцієнт ефективності витрат | |
| **IVD** | діагностика *in vitro* | |
| **LAM** | ліпоарабіноманнан | |
| **LAMP** | петльова ізотермічна ампліфікація | |
| **LF-LAM** | ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву на зразках сечі | |
| **LPA** | лінійний зонд-аналіз | |
| **LSHTM** | Лондонська школа гігієни та тропічної медицини | |
| **MRS** | мікробіологічний еталонний стандарт | |
| ***Mtb*** | *Mycobacterium tuberculosis -* мікобактерії туберкульозу | |
| **mWRD** | молекулярний швидкий діагностичний тест, рекомендований ВООЗ | |
| **PI** | інтервал прогнозування | |
| **PICO** | популяція, інтервенція, порівняння (компаратор) та результат | |
| **PQ** | прекваліфікація | |
| **PZA** | піразинамід | |
| **QES** | синтез якісних доказів | |
| **QUADAS** | оцінка якості точності діагностичних досліджень | |
| **RRDR** | ділянка гена, що визначає резистентність до рифампіцину | |
| **SL-LPA** | лінійний зонд аналіз стійкості до лікарських засобів другого ряду | |
| **SSM** | мікроскопія мазка мокротиння | |
| **STARD** | стандарти звітування про дослідження діагностичної точності | |
| **TBST** | шкірний тест на антиген мікобактерій туберкульозу – ШПТБ | |
| **UR** | діапазон невизначеності | |
| **USAID** | Агентство США з міжнародного розвитку | |
| **WHO/GTB** | Глобальна програма боротьби з туберкульозом та ТБ легень Всесвітньої організації охорони здоров'я | |
| **WRD** | рекомендований ВООЗ швидкий діагностичний тест | |
| **WTP** | готовність платити | |
|  | |  |
|  | |  |
|  | |  |
|  | |  |

viii Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: Четверте видання



# Визначення

**Прогресуюча стадія ВІЛ-інфекції:** для дорослих, підлітків та дітей віком від 5 років «прогресуюча стадія ВІЛ-інфекції» визначається як кількість клітин CD4 менше 200 клітин/мм3 або 3-я чи 4-та клінічна стадія за класифікацією ВООЗ на момент звернення за медичною допомогою. Усіх дітей, які живуть з ВІЛ, віком до 5 років, слід вважати такими, що мають прогресуючу хворобу на момент звернення за медичною допомогою.

**Вікові групи:** наступні визначення для дорослих та дітей використовуються в цих настановах з метою реалізації рекомендацій (країни можуть мати інші визначення відповідно до своїх національних норм):

* дорослий - особа віком від 10 років і старше;
* дитина - особа віком до 10 років.

**Градуювання оцінки, розробки та аналізу рекомендацій (GRADE):** система оцінювання якості доказів і сили рекомендацій; Підхід GRADE є чітким, всеосяжним, прозорим і прагматичним, і все частіше приймається організаціями по всьому світу.

**Серйозне захворювання, пов'язане з ВІЛ:** серйозне захворювання на ВІЛ визначається на основі будь-якого з наступних симптомів: частота дихання ≥ 30/хв, температура ≥ 39°C, частота серцевих скорочень ≥ 120/хв або нездатність ходити без сторонньої допомоги..

**Стаціонарний заклад охорони здоров'я (ЗОЗ)**: лікувально-профілактичний заклад, куди приймають пацієнтів та надають їм ліжко-місце під час діагностики, лікування та догляду, принаймні протягом однієї ночі.

**Амбулаторний заклад охорони здоров'я:** медичний заклад, в якому пацієнти проходять діагностику, отримують лікування та догляд, але не перебувають у медичному закладі протягом ночі (наприклад, амбулаторна клініка чи диспансер).

ix



# Стислий виклад документа

За оцінками, близько чверті населення світу інфіковано мікобактерією туберкульозу - бактерією, що викликає захворювання на туберкульоз (ТБ). Тестування на ТБ може виявити осіб, які отримають найбільшу користь від профілактичного лікування туберкульозу (ПЛТ). Однак, незважаючи на доступність профілактичних заходів і лікування хвороби, ТБ залишається головною причиною смерті від одного інфекційного агента. Вперше з початку глобальної пандемії туберкульоз, ймовірно, витіснив коронавірусну хворобу (COVID-19) як основну причину смертності у всьому світі *(1)*.

Визнаючи необхідність подолання туберкульозу в усьому світі, Організація Об'єднаних Націй (ООН) провела першу в світі зустріч високого рівня з питань туберкульозу у 2018 році. Політична декларація цієї зустрічі включала зобов'язання держав-членів щодо досягнення чотирьох нових глобальних цілей (*2*), які згодом були поновлені на другій зустрічі високого рівня ООН у 2023 році. Серед зобов'язань були два, що ґрунтувалися на діагностиці туберкульозної інфекції та захворювання на ТБ: надання ПЛТ принаймні 45 мільйонам людей у період з 2024 по 2027 рік та охоплення 90% передбачуваної кількості людей, в яких розвинувся ТБ, якісною діагностикою та лікуванням у період з 2023 по 2027 рік *(2)*. Ці зобов'язання узгоджуються зі Стратегією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) «Покласти край туберкульозу», яка закликає до виявлення осіб, які живуть з ТБ-інфекцією і мають високий ризик розвитку активної форми ТБ, щоб вони могли отримувати ПЛТ, а також до ранньої діагностики туберкульозу та лікарсько-стійкого ТБ (ЛС-ТБ) за допомогою універсального тестування на медикаментозну чутливість (ТМЧ). Ці глобальні зобов'язання та плани підкреслюють критично важливу роль тестування на ТБ для швидкого та точного виявлення туберкульозної інфекції, захворювання та стійкості ТБ до лікарських засобів *(3)*.

Щоб підтримати країни в їхніх зусиллях щодо посилення виявлення інфікування, захворювання на ТБ та лікарської стійкості до ТБ, Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом видає науково-обґрунтовані політичні настанови щодо стратегій і технологій тестування на ТБ; ці настанови регулярно оновлюються. Останні консолідовані настанови з діагностики ТБ були опубліковані в 2024 році:

* з'явилися нові доказові дані щодо використання рекомендованих ВООЗ швидких діагностичних тестів (ШТ) для первинного виявлення ТБ та його стійкості до рифампіцину серед груп населення з високим ризиком захворюваності та смертності, пов'язаних з ТБ (наприклад, люди, які живуть з ВІЛ, та діти);
* завершено систематичну оцінку доказів щодо молекулярних швидких тестів, рекомендованих ВООЗ (mWRDs), раніше рекомендованих як окремі продукти, з метою визначення місця mWRDs в рамках існуючих або нових класів методів діагностики ТБ; та
* від країн надійшов заклик об'єднати політичні настанови щодо тестування на ТБ інфекцію, захворювання та стійкість ТБ до лікарських засобів з цими консолідованими настановами стосовно діагностики ТБ для оптимізації реалізації національних програм тестування.

У зв'язку з цим даний документ публікується в якості четвертого видання консолідованих настанов з діагностики ТБ. Порівняно з третім виданням (опублікованим у 2024 році), ця настанова вперше об'єднує політичні рекомендації ВООЗ щодо діагностики інфекції, захворювання та стійкості ТБ до лікарських засобів в єдиний довідковий документ; крім того, в документі встановлюються два нові класи технологій діагностики ТБ (для первинного виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину), а також містяться нові рекомендації щодо одночасного тестування респіраторних та нереспіраторних зразків, взятих у дорослих та підлітків з ВІЛ, дітей з ВІЛ, та дітей без ВІЛ-інфекції або з невідомим ВІЛ-статусом. В **Інформаційному блоці А** наведено основні зміни порівняно з попередніми настановами ВООЗ.

х Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: Четверте видання

У **Таблиці А** наведено набір керівних принципів, який включає 21 нову та існуючі рекомендації з діагностики інфекції, захворювання та ЛС-ТБ. Ці рекомендації замінюють ті, що були представлені в попередніх виданнях настанов, і підкріплені оновленим оперативним керівництвом, опублікованим в якості четвертого видання *Операційного керівництва ВООЗ з туберкульозу. Модуль 3: діагностика*. Оперативне керівництво містить більш детальну інформацію про окремі тести, рекомендовані для використання; вибір, впровадження та проведення тестів на ТБ-інфекцію, діагностування та визначення стійкості ТБ до лікарських засобів; а також оновлені діагностичні алгоритми, які відображають оновлення, що містяться в цих настановах.

**Інформаційний блок A. Основні зміни в настанові в цьому оновленому виданні**

 Створено два нових класи діагностичних тестів для первинного виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину; ці класи відрізняються рівнем автоматизації процедури та результатів тестування, а також включають тести, які були раніше рекомендовані в якості окремих продуктів. Новий клас автоматизованих тестів на ампліфікацію нуклеїнових кислот низької складності (аТАНК-НС) включає тести Xpert® MTB/RIF та Xpert MTB/ RIF Ultra, а також Truenat® MTB Plus та MTB-RIF Dx. Клас ручних тестів на ампліфікацію нуклеїнових кислот низької складності (рТАНК-НС) включає набір LoopampTM для виявлення МБТК (тест на ТБ методом петльової ізотермічної ампліфікації - TB LAMP) (компанія «Eiken Chemical»). Ці нові рекомендації на основі класів замінюють попередні рекомендації щодо конкретних продуктів.

 Одночасне тестування респіраторних та нереспіраторних зразків для первинного виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину рекомендовано дорослим та підліткам, які живуть з ВІЛ, дітям, які живуть з ВІЛ, а також дітям без ВІЛ або з невідомим ВІЛ-статусом.

 Існуючі настанови щодо тестування на ТБ були доповнені для консолідації рекомендацій щодо політики у сфері тестування для діагностики ТБ, виявлення лікарської стійкості та інфікування ТБ.

 До розділу «Передумови» було додано опис визначення діагностичних тестів на ТБ та шляхів попередньої кваліфікації продуктів для діагностики ТБ, представленої ВООЗ.

 Таблиці опису класів тестів для діагностики ТБ були переглянуті для приведення їх у відповідність до критеріїв визначення класів, представлених у розділі «Передумови».

 Чотири попередні веб-додатки, які охоплювали систематичні огляди та докази, отримані групою з розробки настанов (ГРН) з метою інформування про оновлення політики, були об'єднані в два веб-додатки. Веб-додаток А містить систематичні огляди, таблиці Градації оцінки, розробки та аналізу рекомендацій (GRADE) і таблиці «Докази для прийняття рішень» (EtD), а веб-додаток Б містить результати синтезу та аналізу доказів. Обидва веб-додатки тепер містять інформацію з розбивкою за класами діагностики ТБ.

Стислий виклад хі

###### Таблиця A. Рекомендації, представлені в консолідованих настановах ВООЗ з туберкульозу. Модуль 3: діагностика, четверте видання

НОВА

1. Для дорослих і підлітків з ознаками чи симптомами ТБ або з позитивним результатом скринінгу1 на ТБ легень слід використовувати **автоматизовані** ТАНК низької складності для дослідження зразків з дихальних шляхів в якості тесту для первинної діагностики ТБ, а не мікроскопію мазка або бакпосів.

*(Настійна рекомендація, висока достовірність доказів)*

НОВА

1. Для людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом2 слід використовувати **автоматизовані** ТАНК низької складності для зразків з дихальних шляхів у якості початкових тестів для виявлення резистентності до рифампіцину, а не ТМЧ на основі дослідження культури.

*( Настійна рекомендація, високий ступінь достовірності доказів)*

НОВА

1. Для людей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту для первинної діагностики туберкульозного менінгіту слід використовувати **автоматизовані** ТАНК низької складності для дослідження спинномозкової рідини, а не мікроскопію мазка або бакпосів.

*(Настійна рекомендація, помірний ступінь достовірності доказів)*

НОВА

1. Для людей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ для первинної діагностики ТБ слід використовувати **автоматизовані** ТАНК низької складності для дослідження зразків аспірату тканини лімфатичних вузлів, плевральної тканини, плевральної рідини, синовіальної рідини, перитонеальної рідини або рідини перикарда, а не мікроскопію мазка або бакпосів.

*(Настійна рекомендація, низький ступінь достовірності доказів для синовіальної рідини та перикардіальної рідини; дуже низька достовірність доказів для аспірату тканини лімфатичних вузлів, плевральної тканини, плевральної рідини та перитонеальної рідини)*

1. Для людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ можна використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності при дослідженні зразків з дихальних шляхів для виявлення легеневого ТБ, а також резистентності до рифампіцину та ізоніазиду, а не бакпосів та фенотиповий ТМЧ.

*(* *Умовна рекомендація, помірний ступінь достовірності доказів)*

НОВА

1. Для дорослих і підлітків з ознаками або симптомами або з позитивним результатом скринінгу на ТБ легень слід використовувати **ручні** ТАНК низької складності для дослідження зразків з дихальних шляхів в якості початкових діагностичних тестів на ТБ, а не мікроскопію мазка або бакпосів.

*(Настійна рекомендація, висока достовірність доказів)*

1 Наявність позитивного результату тесту, обстеження або іншої процедури, яка використовується для того, щоб відрізнити людей з високою ймовірністю захворювання на ТБ від людей з низькою ймовірністю захворювання на ТБ. Наразі ВООЗ рекомендує такі скринінгові тести: рентгенографія органів грудної клітки (РОГК) з комп'ютерною діагностикою (КД) або без неї, визначення рівня С-реактивного білка (СРБ) у людей, які живуть з ВІЛ, та молекулярний швидкий тест на ТБ, рекомендований ВООЗ (mWRD). (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>).

2 Бактеріологічно підтверджений випадок ТБ - це випадок, коли біологічний зразок є позитивним за результатами мікроскопії мазка, бакпосіву або ТМЧ (наприклад, тест Xpert MTB/RIF). Про всі такі випадки слід повідомляти незалежно від того, чи було розпочато лікування ТБ (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241505345>).

хіі Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: Четверте видання

НОВА

|  |
| --- |
| 7. Для дорослих та підлітків з ВІЛ, які мають ознаки або симптоми ТБ, мають позитивний результат скринінгу на ТБ, серйозно хворіють або мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію, в якості стратегії первинної діагностики ТБ слід використовувати одночасне тестування з використанням автоматизованих ТАНК низької складності для дослідження респіраторних зразках та тест LF-LAM на зразках сечі, а не лише автоматизовані ТАНК низької складності на зразках із дихальних шляхів.  *(Настійна рекомендація, низький ступінь достовірності доказів)* |
| НОВА  8. Для дітей, які є ВІЛ-негативними або мають невідомий ВІЛ-статус, мають ознаки чи симптоми або позитивний результат скринінгу на ТБ легень, в якості стратегії первинної діагностики ТБ слід використовувати одночасне тестування на зразках мокротиння та калу за допомогою автоматизованих ТАНК низької складності, а не лише автоматизованих ТАНК низької складності на зразках мокротиння або калу.  *(Настійна рекомендація, низький ступінь достовірності доказів)* |
| НОВА  9. Для дітей з ВІЛ, які мають ознаки або симптоми ТБ, або мають позитивний результат скринінгу на ТБ легень, в якості стратегії первинної діагностики ТБ можна використовувати **одночасне тестування** із застосуванням автоматизованих ТАНК низької складності для дослідження зразків дихальних шляхів і калу та ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (LF-LAM) для дослідження зразків сечі, а не лише автоматизованих ТАНК низької складності для дослідження зразків із дихальних шляхів або калу.  *(Умовна рекомендація, низький ступінь достовірності доказів)* |
| 10. Для людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень для первинного виявлення резистентності до ізоніазиду та фторхінолонів можна використовувати автоматизовані ТАНК низької складності для дослідження зразків мокротиння, а не фенотиповий ТМЧ на основі бакпосіву.  *(Умовна рекомендація, помірний ступінь достовірності доказів)* |
| 11. Для людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та резистентністю до рифампіцину в якості первинного виявлення резистентності до етіонаміду можна використовувати автоматизовані ТАНК низької складності для дослідження зразків мокротиння замість секвенування ДНК у ділянці промотора *inhA*.  *(Умовна рекомендація, дуже низький ступінь достовірності доказів)* |
| 12. Для людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та стійкістю до рифампіцину для первинного виявлення резистентності до амікацину можна використовувати автоматизовані ТАНК низької складності на зразках мокротиння замість фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву.  *(Умовна рекомендація, низький ступінь достовірності доказів)* |
| 13. Для людей з позитивним мазком мокротиння або культуральним ізолятом МБТК можуть бути використані комерційні молекулярні лінійні зонд-аналізи в якості первинного тесту замість фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду.  *(Умовна рекомендація, помірний ступінь достовірності доказів)* |
| 14. Для людей з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ може бути використано лінійний зонд-аналіз для лікарських засобів другого ряду (SL-LPA) в якості первинного тесту, замість фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву, для виявлення стійкості до фторхінолонів.  *(Умовна рекомендація, помірний ступінь достовірності доказів точності тесту)* |

Стислий виклад хііі

|  |
| --- |
| 15. Для людей з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ може бути використано лінійний зонд-аналіз для лікарських засобів другого ряду (SL-LPA) як первинний тест, замість фенотипічного ТЧМ на основі бакпосіву, для виявлення стійкості до ін’єкційних лікарських препаратів другого ряду (SLIDs).  *(Умовна рекомендація, низький ступінь достовірності доказів точності тесту)* |
| 16. Для людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ можна використовувати ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення стійкості до піразинаміду на ізолятах культури *Mtb* для виявлення стійкості до пірамізиду замість фенотипічного ТМЧ на основі культури.  *(Умовна рекомендація, дуже низький ступінь достовірності доказів)* |
| 17. Для людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень можна використовувати методи таргетного секвенування наступного покоління на зразках із дихальних шляхів для діагностики стійкості до рифампіцину, ізоніазиду, фторхінолонів, піразинаміду та етамбутолу замість фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву.  *(Умовна рекомендація, помірний ступінь достовірності доказів [ізоніазид та піразинамід] та низький ступінь [рифампіцин, фторхінолони та етамбутол])* |
| 18. Для людей з бактеріологічно підтвердженим рифампіцин-резистентним ТБ легень можна використовувати технології таргетного секвенування наступного покоління на зразках із дихальних шляхів для діагностики стійкості до ізоніазиду, фторхінолонів, бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну, піразинаміду, етамбутолу, амікацину та стрептоміцину замість фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву.  *(Умовна рекомендація, достовірність доказів висока [ізоніазид, фторхінолони та піразинамід], помірна [етамбутол], низька [бедаквілін, лінезолід, клофазимін і стрептоміцин] і дуже низька [амікацин])* |
| 19. Шкірні тести на основі антигену *Mycobacterium tuberculosis* можуть бути використані для діагностики туберкульозної інфекції.  *(Умовна рекомендація, дуже низький ступінь достовірності доказів точності тесту)* |
| 20. Для перевірки наявності ТБ-інфекції можна використовувати або туберкулінову шкірну пробу (ТШП) чи аналіз на вивільнення гамма-інтерферону (АВГІ).  *(Настійна рекомендація, дуже низький ступінь достовірності доказів точності тесту)* |
| 21. Аналіз на вивільнення гамма-інтерферону (АВГІ) і туберкулінові шкірні проби (ТШП) не слід використовувати в країнах з низьким та середнім рівнем доходу для діагностики легеневого чи позалегеневого ТБ, або для діагностичного обстеження дорослих (включаючи людей, які живуть з ВІЛ) з підозрою на активну форму ТБ.  *(Настійна рекомендація)* |

ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; ТМЧ: тест на медикаментозну чутливість; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву на зразках сечі; LPA: лінійний зонд-аналіз; МЛС/Риф-ТБ: ТБ із множинною лікарською стійкістю чи стійкий до рифампіцину ТБ; Mtb: мікобактерія туберкульозу; МБТК: мікобактерії туберкульозного комплексу; ТАНК: тест ампліфікації нуклеїнових кислот; СНП: секвенування наступного покоління; SL-LPA: лінійний зонд-аналіз для виявленнй стійкості до лікарських засобів другого ряду; SLID: ін'єкційний лікарський препарат другого ряду; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

xiv Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: Четверте видання



# Вступ

### Передумови

За оцінками, близько чверті населення світу інфіковані мікобактерією туберкульозу (*Mtb*) - бактерією, що викликає захворювання на туберкульоз (ТБ). При проведенні тесту на інфікування ТБ може виявити людей, які отримають найбільшу користь від профілактичного лікування туберкульозу (ПЛТ). За оцінками, без ПЛТ приблизно у 5-10% інфікованих людей протягом життя розвинеться ТБ, зазвичай протягом 5 років після первинного інфікування. *(1)*.

Незважаючи на доступність профілактичних заходів та лікування хвороби, туберкульоз залишається основною причиною смерті від одного інфекційного агента, і, ймовірно, вперше з початку глобальної пандемії витіснив коронавірусну хворобу (COVID-19), як головну причину смерті в усьому світі (1). За оцінками, у 2023 році 10,8 мільйона людей захворіли на туберкульоз, але було діагностовано лише 8,2 мільйона людей. Крім того, проблемою залишається стійкість до антибіотиків, які використовуються для лікування ТБ: за оцінками, у 400 000 людей (95% довірчий інтервал [ДІ]: 370 000-450 000) розвинувся стійкий до рифампіцину ТБ (Риф-ТБ), або ТБ, стійкий як до рифампіцину, так і до ізоніазиду, визначений як ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ).

У 2018 році Організація Об'єднаних Націй (ООН) провела першу в світі зустріч високого рівня з питань ТБ. Політична декларація цієї зустрічі включала зобов'язання держав-членів досягти чотирьох нових глобальних цілей (2). Ці зобов'язання були згодом поновлені на другій нараді високого рівня ООН у 2023 році; вони включали надання ПЛТ принаймні 45 мільйонам людей у період з 2024 по 2027 рік, а також охоплення у період з 2023 по 2027 рік якісною діагностикою та лікуванням 90% передбачуваної кількості людей, у яких розвинувся ТБ *(3)*. Крім того, Стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо ліквідації ТБ закликає до виявлення осіб, які живуть з туберкульозом і мають підвищений ризик розвитку активної форми ТБ, щоб вони могли отримувати ПЛТ, а також до впровадження ранньої діагностики ТБ та універсального тестування на медикаментозну чутливість (ТМЧ). Ці глобальні зобов'язання та плани підкреслюють критичну роль тестування на ТБ для швидкого і точного виявлення інфікування та захворювання на ТБ. Протягом останніх років Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом (ВООЗ/ГПТБ) випустила науково обґрунтовані керівні принципи у сфері політики діагностичного тестування, щоб підтримати країни в їхніх зусиллях у виявленні туберкульозної інфекції, захворювання та медикаментозної стійкості ТБ до лікарських засобів. Коли розробляються нові діагностичні інструменти та з'являються докази їх використання та впливу, ВООЗ/ГПТБ замовляє проведення систематичних оглядів та скликає групи з розробки настанов (ГРН), щоб інформувати про оновлення настанов. Починаючи з 2021 року, ці оновлення випускаються у вигляді консолідованих настанов на основі модулів. До 2024 року рекомендації стосовно політики у сфері тестування на ТБ-інфекцію, ТБ-захворювання та медикаментозну стійкість були представлені окремо (у консолідованих настановах з профілактики та діагностики відповідно).

Цей документ є четвертим виданням настанов ВООЗ щодо діагностики туберкульозу. У порівнянні з третім виданням, виданим у 2024 році, цей документ:

* є першим, який поєднав настанови з діагностики туберкульозної інфекції, захворювання та стійкості до лікарських засобів в єдиний довідковий документ;
* встановлює два нових класи технологій діагностики туберкульозу (для первинного виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину), які включають тести, рекомендовані раніше для використання як окремі продукти; та
* містить нові рекомендації щодо одночасного тестування респіраторних і нереспіраторних зразків у дорослих і підлітків з ВІЛ, дітей з ВІЛ і дітей без ВІЛ або з невідомим ВІЛ-статусом.

### Визначення ВООЗ класу тесту для діагностики ТБ та прекваліфікація продукту ВООЗ

За останні 16 років ВООЗ схвалила низку технологій з діагностики (Таблиця 1.1.1). Останнім часом процес оцінки ВООЗ у сфері діагностики ТБ еволюціонував і зосередився на оцінюванні класів технологій з діагностики ТБ, а не конкретних продуктів. Визначення класів нових технологій діагностики ТБ здійснюється під керівництвом Глобальної програми ВООЗ із боротьби з ТБ (ВООЗ/ГПТБ) і включає оцінку наступних характеристик:

* мета використання (тобто виявлення ТБ або стійкості до конкретного лікарського препарату);
* принцип дії;
* вимоги до інфраструктури та людських ресурсів;
* складність процедури тестування та відповідного обладнання;
* метод звітування (автоматичний чи ручний); та
* передбачувані умови використання (наприклад, еталонний чи периферійний метод низької складності, проведення тесту поблизу пункту надання медичної допомоги).

Проводиться порівняння зазначених характеристик між новою технологією та кожним із існуючих класів методів діагностики, вже рекомендованих ВООЗ. Якщо характеристики відрізняються від існуючих класів, нова технологія підлягатиме перевірці на предмет огляду доказів як «перша в своєму класі» за допомогою Процедури перевірки А (описано нижче). Якщо характеристики збігаються з характеристиками існуючого класу, оцінку нової технології буде здійснено «в межах класу» (Процедура перевірки В, описаний нижче).

##### Процедура A

Нові технології вимагатимуть проведення огляду за допомогою Процедури перевірки А, якщо вони відрізняються від існуючих класів методів з точки зору перелічених вище характеристик. Синтез доказів, огляд і розробка рекомендацій будуть проводити в рамках встановленого процесу розробки настанов ВООЗ/ГПТБ з використанням методології «Градація оцінки, розробки та аналізу рекомендацій» (GRADE). Якщо технології рекомендовані ГРН після огляду доказів, тоді вони будуть направлені для виконання попередньої кваліфікаційної оцінки ВООЗ (за наявності). Якщо процедура попередньої кваліфікаційної оцінки недоступна, рекомендація ВООЗ/ГПТБ залишається в силі доти, поки процедура прекваліфікації не стане доступною і не буде успішно завершена.

##### Процедура перевірки B

Якщо технології мають спільні характеристики з існуючим класом методу діагностики, відповідно, не є першими в своєму класі, тоді вони потребуватимуть розгляду за Процедурою перевірки В. Аналіз цих технологій всередині класу залежить від наявності процедури прекваліфікаційної оцінки для класу:

* + - * Якщо існує процедура попередньої кваліфікаційної оцінки, виробники можуть приступити безпосередньо до оцінки.
      * Якщо процедура попередньої кваліфікаційної оцінки ще недоступна, огляд доказів буде проведено в рамках процесу оцінки доказів ВООЗ/ГПТБ за сприяння Технічної консультативної групи з питань діагностики ТБ та зміцнення лабораторій. Якщо технологія буде рекомендована ВООЗ/ГПТБ, вона буде додана до відповідного класу методів діагностики в останньому керівництві щодо політики. Рекомендація буде чинною до тих пір, поки не стане доступною і не буде успішно завершена процедура попередньої кваліфікаційної оцінки.

### Класи та продукти тестування

###### Як було зазначено вище, очікується, що всі технології, рекомендовані Глобальною програмою ВООЗ із боротьби з ТБ (ВООЗ/ГПТБ), пройдуть попередню кваліфікаційну оцінку за доступності. Успішна оцінка буде необхідною для збереження рекомендації ВООЗ/ГПТБ. Поточний набір класів діагностичних тестів на ТБ та включені до них продукти наведено в Таблиці 1.1.1, а два нових класи обговорюються нижче.

###### Таблиця 1.1.1. Класи та продукти тестування на ТБ для виявлення ТБ, лікарсько-стійкого ТБ та туберкульозної інфекції, включені до чинних настанов

|  |  |
| --- | --- |
| **Клас технології** | **Включені продукти** |
| **Початкові тести для діагностики ТБ з виявленням стійкості до лікарських засобів** | |
| **НОВИЙ:** Автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот (ТАНК) низької складності для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину | Тести Xpert® MTB/RIF і Xpert MTB/RIF Ultra (виробник «Cepheid») Тести Truenat® MTB Plus і Truenat MTB-RIF Dx (виробник «Molbio») |
| Автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду | Аналіз Abbott RealTime® на МБТ і Abbott RealTime MTB RIF/INH (виробник «Abbott») [аналізи на виявлення стійкості МБТ та стійкості МБТ до рифампіцину/ізоніазиду]  Тести BD MAX™ MDR-TB (виробник «Becton Dickinson») cobas® MTB і cobas MTB-RIF/INH (виробник «Roche») [тести призначені для виявлення комплексу *Mycobacterium tuberculosis*, а також стійкості до ТБ до рифампіцину/ізоніазиду]  Тести FluoroType® MTB і FluoroType MTBDR (виробники «Hain Lifescience»/«Bruker») [тести для виявлення комплексу *Mycobacterium tuberculosis*, а також стійкості до лікарських засобів] |
| **Початкові тести для діагностики ТБ без виявлення стійкості до лікарських засобів** | |
| **НОВИЙ:** Ручний ТАНК низької складності для виявлення ТБ | Набір LoopampTM для виявлення МБТК (TB LAMP) (виробник «Eiken Chemical») |
| Виявлення антигенів у форматі бокового зсуву (виявлення на основі біомаркерів) (ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву на основі зразка сечі (LF-LAM)) для виявлення ТБ | Тест-система Alere Determine™ TB LAM Ag – набір для якісного імунологічного аналізу *іn vitro* на виявлення антитіл до ліпоарабіноманнану (ЛАМ) – антигену мікобактерій у сечі людини (виробники «Alere»/«Abbott») |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Клас технології** | **Включені продукти** |
|  | **Подальші тести для виявлення стійкості ТБ до лікарських препаратів** | |
|  | Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення стійкості до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду | Тест Xpert® MTB/XDR (виробник «Cepheid») |
|  | Лінійні зонд-аналізи (LPA) для виявлення стійкості ТБ до лікарських препаратів | Тест GenoType® MTBDRplus версія 1 і версія 2; і тест GenoType MTBDRsl (виробники «Hain Lifescience»/ «Bruker»)  Genoscholar™ NTM+MDRTB II і Genoscholar PZA-TB II (виробник «Nipro») [виявлення МЛС-ТБ та стійкості ТБ до пірамізиду] |
|  | Тести цільового секвенування наступ-ного покоління (СНП) для виявлення стійкості ТБ до лікарських препаратів | Deeplex® Myc-TB (GenoScreen/Illumina) AmPORE-TB® (компанія «Oxford Nanopore Technologies»)  TBseq® (компанія «Shengting Medical Technology») |
|  | **Тести на виявлення ТБ-інфекції** |  |
|  | Шкірні проби на основі антигену *Mycobacterium tuberculosis* для діагностики туберкульозної інфекції (ШПТБ) | Тест Diaskintest® (компанія «Generium»)  Siiltibcy™ (Інститут сироватки Індії) C-TST (виробник «Anhui Zhifei Longcom») |
|  | Аналізи на вивільнення гамма-інтерферону (АВГІ) | [T-SPOT.TB](http://T-SPOT.TB/) (T-Spot) (Revvity) TB-IGRA (компанія «Wantai BioPharm»)  QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) (компанія «QIAGEN»)  STANDARD E TB-Feron ELISA (компанія «SD BIOSENSOR»)3  LIAISON QFT-Plus CLIA (компанія «Diasorin»)3 |
|  | Туберкулінові шкірні проби (ТШП) | Продукти очищеного білкового деривату туберкуліну (PPD) |

ТАНК: тест ампліфікації нуклеїнових кислот; ТБ: туберкульоз.

#### Тести для первинної діагностики ТБ з виявленням стійкості до лікарських засобів

Автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот (ТАНК) низької складності для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину

Автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності (аТАНК-НС) включають такі інструменти, як Xpert® MTB/RIF Ultra (Cepheid) і Truenat® MTB Plus з MTB-RIF Dx (Molbio). Ці тести надають значною мірою автоматизовані рішення, придатні для децентралізованих лабораторій, і наразі є такими, що найбільш широко використовуються для первинної діагностики ТБ і виявлення стійкості до рифампіцину. Інструменти для тестування використовують програмне та апаратне забезпечення (комп'ютери) для надання результатів, і для їх використання необхідні добре налагоджена робота мережі лабораторій та навчений персонал.

3 Заяву ВООЗ та оцінку доказів щодо нових АВГІ див. в Операційному посібнику ВООЗ з туберкульозу. Модуль 3: діагностика

Автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення ТБ і стійкості до рифампіцину та ізоніазиду

Автоматизовані ТАНК помірної складності (аТАНК-ПС) є більш швидкими та менш складними при виконанні, ніж фенотипічні ТЧМ на основі бакпосіву та лінійні зонд-аналізи (LPA), і в значній мірі автоматизовані після етапу підготовки зразка. Ці тести можна використовувати в якості початкового тесту для одночасного виявлення ТБ і стійкості до рифампіцину та ізоніазиду. Цей тип ТАНК надає можливість швидко отримати точні результати та забезпечує ефективність тестування там, де щодня потрібно проводити велику кількість тестів. Тому вони підходять для районів з високою щільністю населення та системами швидкого направлення зразків для дослідження.

#### Тести для первинної діагностики ТБ без виявлення стійкості до лікарських засобів

Ручні ТАНК низької складності

Ручний ТАНК низької складності (рТАНК-НС), петльова ізотермічна ампліфікація (LAMP), заснована на ампліфікації ДНК в одному температурному діапазоні, на відміну від полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), для якої потрібен термоциклер. Виявлення ампліфікованого продукту здійснюється візуально за допомогою ультрафіолетової (УФ) лампи безпосередньо в реакційних пробірках. Метод потребує лише наявності базового обладнання і може бути реалізований на найнижчих рівнях лабораторної мережі. Однак виявлення мутацій в генах, асоційованих зі стійкістю, не є доступним за допомогою рекомендованої наразі технології.

Виявлення антигену у форматі бокового зсуву (виявлення на основі біомаркерів)

Наявний на сьогоднішній день ліпоарабіноманнановий аналіз бокового зсуву (LF-LAM) для дослідження зразка сечі має недостатньо оптимальну чутливість і специфічність, тому він не підходить для діагностики ТБ у всіх групах населення. Однак, на відміну від традиційних методів діагностики, дослідження сечі за допомогою аналізу LF-LAM демонструє покращену чутливість для діагностики ТБ серед осіб з ко-інфекцією ВІЛ.

#### Подальші тести для виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів

Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення стійкості ТБ до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду

Рекомендується використовувати аТАНК низької складності в якості контрольного тесту для зразків з позитивним результатом на комплекс *Mtb* (MБТК); ці тести надають можливість швидко провести ТМЧ у проміжних і периферійних лабораторіях. Перший продукт цього класу одночасно визначає стійкість до ізоніазиду, фторхінолонів, етіонаміду та амікацину. Результати можна отримати менш ніж за 90 хвилин; це швидше порівняно з поточним стандартом лікування, який включає проведення лінійного зонд-аналізу та фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву.

Лінійні зонд-аналізи

Лінійні зонд-аналізи (LPA) - це сімейство тестів на основі ДНК-смужок, які можуть виявити ДНК MБТК і визначити її профіль лікарської стійкості. Тести роблять це за допомогою схеми зв'язування ампліконів (продуктів ампліфікації ДНК) із зондами, націленими на певні ділянки геному МБТК, тобто на поширені мутації, пов'язані з резистентністю до протитуберкульозних препаратів, або на відповідну послідовність ДНК дикого типу. *(5)*. LPA технічно є складнішими для виконанні, ніж аналіз Xpert MTB/RIF, проте вони дозволяють виявити стійкість до ширшого спектру лікарських препаратів

першого та другого ряду, а також надають специфічні для мутацій дані для поширених варіантів. Платформи для тестування були розроблені для референс-лабораторій та є найбільш придатними для країн з високим тягарем ТБ. Результати можна отримати за 5 годин *(5)*.

Тести цільового секвенування наступного покоління

Тести на основі цільового секвенування наступного покоління (СНП) використовуються для подальшого виявлення лікарської стійкості до широкого спектру протитуберкульозних препаратів після первинного виявлення ТБ або стійкості до рифампіцину. Цей клас тестів ґрунтується на технології, яка поєднує ампліфікацію обраних генів із СНП для виявлення стійкості до багатьох препаратів за допомогою одного тесту. Оскільки цільове СНП може досліджувати цілі гени для виявлення конкретних мутацій, пов’язаних зі стійкістю, точність може бути вищою, ніж під час проведення існуючих рекомендованих ВООЗ швидких діагностичних тестів (WRD). Крім того, нові тести, засновані на цільовому СНП, можуть виявити стійкість до нових і перепрофільованих лікарських засобів, які наразі не включені до інших молекулярних аналізів. Отже, цей клас тестів пропонує великий потенціал для забезпечення комплексного виявлення стійкості, що відповідає сучасним схемам лікування.

#### 1.3.4 Тести для діагностики інфекції ТБ

Шкірні тести на основі антигену Mtb

Шкірні тести на основі антигену *Mtb* (ШПТБ) використовуються для непрямого виявлення туберкульозної інфекції. ШПТБ ґрунтуються на внутрішньошкірному введенні специфічних антигенів *Mtb;* антигени викликають локальну шкірну реакцію в інфікованих осіб, яка виявляється шляхом вимірювання утворення локального ущільнення через 48-72 години після введення. Незважаючи на те, що ці тести все ще потребують введення препарату пацієнту та повторних візитів до лікаря для інтерпретації результатів, вони є більш специфічними, ніж рекомендовані ВООЗ шкірні туберкулінові проби (ТШП).

Аналізи на вивільнення гамма-інтерферону

Аналіз на вивільнення гамма-інтерферону (АВГІ - це аналіз крові *in vitro*, який використовується для непрямого тестування на ТБ-інфекцію. Вони вимірюють або кількість гамма-інтерферону, який вивільняється лімфоцитами в цільній крові після впливу специфічних антигенів *Mtb*, або кількість Т-лімфоцитів у цільній крові, які виробляють гамма-інтерферон. Для проведення АВГІ-тестування потрібно кілька днів через етапи інкубації крові, і його може бути складно проводити пацієнтам, яким важко проводити флеботомію (наприклад, дітям); однак це єдиний тип тесту для виявлення інфекції ТБ, на результати якого не впливає попередня вакцинація проти туберкульозу бактеріями Кальметта-Герена (БЦЖ). Таким чином, АВГІ є перспективною альтернативою для виявлення туберкульозної інфекції в умовах високого рівня вакцинації БЦЖ.

Туберкулінові шкірні проби (ТШП)

ТШП були першим класом тестів, рекомендованих для виявлення ТБ-інфекції; вони базуються на внутрішньошкірному введенні суміші антигенів мікобактерій туберкульозу, нетуберкульозних мікобактерій та вакцини БЦЖ з подальшим виявленням локальної шкірної реакції на основі індурації через 48-72 години. Як і ШПТБ, ці тести можуть полегшити діагностику туберкульозної інфекції у дітей та інших пацієнтів, для яких флеботомія є складним завданням, але вони також можуть давати хибнопозитивні результати у людей, інфікованих іншими мікобактеріями, крім туберкульозу, та у тих, хто отримав щеплення БЦЖ.

Перед впровадженням нових діагностичних тестів необхідно отримати схвалення від національних регуляторних органів або інших відповідних органів.

## Сфера застосування документа

У цьому документі наведено передумови, обґрунтування та рекомендації стосовно нових діагностичних інструментів для виявлення МБТК, наявності або відсутності мутацій у генах-мішенях, які, як доведено, пов'язані з резистентністю до протитуберкульозних препаратів та інфекцією ТБ.

## Цільова авдиторія

Цільова авдиторія цих настанов включає керівників лабораторій, клініцистів та інший медичний персонал, менеджерів програм з ВІЛ і ТБ, осіб, відповідальних за формування політики, технічні агентства, донорів і партнерів з реалізації, які підтримують використання тестів для діагностики ТБ у країнах з обмеженими ресурсами.

Документ також може бути корисним для осіб, відповідальних за планування програм, бюджетування, мобілізацію ресурсів та проведення навчальних заходів з програмного лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ).

## Сфера застосування документа

У цьому документі наведено передумови, обґрунтування та рекомендації щодо нових діагностичних інструментів для виявлення MБТК, наявності або відсутності мутацій у генах-мішенях, які, як доведено, пов’язані зі стійкістю до протитуберкульозних препаратів та інфекцією туберкульозу.

## Цільова авдиторія

Цільова авдиторія цих настанов включає керівників лабораторій, клініцистів та інший медичний персонал, керівників програм з ВІЛ і ТБ, осіб з формування політики, технічні агентства, донорів і партнерів з реалізації, які підтримують використання діагностики туберкульозу в умовах обмежених ресурсів.

Особи, відповідальні за програмне планування, складання бюджету, мобілізацію ресурсів і проведення навчальних заходів для програмного лікування лікарсько-стійкого туберкульозу, також можуть вважати цей документ корисним.



# Рекомендації з діагностики захворювання на туберкульоз

### Тести для первинної діагностики ТБ з виявленням стійкості до лікарьских засобів

##### аТАНК-НС для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину

НОВА

Швидке виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину є критично важливим пріоритетом на глобальному рівні. Понад десять років тому перша рекомендація щодо молекулярного тестування для діагностики ТБ та виявлення стійкості до рифампіцину суттєво змінила ландшафт діагностики туберкульозу. Ці технології довели свою високу точність порівняно з мікроскопією мазка і дозволяють швидко виявляти стійкість до рифампіцину. Вони не потребують висококваліфікованих фахівців або спеціальної інфраструктури лабораторії з молекулярних досліджень для проведення тестування. Крім того, дані тести значною мірою автоматизовані після завантаження зразка і аж до формування остаточного звіту. Такі особливості роблять цей клас автоматизованих тестів низької складності привабливим для використання в країнах з низьким і середнім рівнем доходу (КНСРД).

Рівень використання цих технологій сповільнився через бар'єри, пов'язані з витратами, ланцюгом постачання, технічним обслуговуванням обладнання та наданням технічної підтримки. Відсутність здорового конкурентного середовища також є фактором, який сприяв цьому. Програма попередньої кваліфікації ВООЗ (PQ) для діагностики ТБ *in vitro* (IVD) відкрила шлях, який дозволить вивести на ринок більше продуктів та забезпечити якість. Поточні настанови полегшили процес шляхом введення рекомендацій на основі класів ТАНК низької складності. Інформацію про хід оцінки попередньої кваліфікації ВООЗ для всіх ТАНК низької складності представлено на веб-сайті ВООЗ стосовно попередньої кваліфікації.4

4 Діагностика *in vitro* в стадії оцінки | ВООЗ – Попередня кваліфікація виробів медичного призначення (діагностика *in vitro* (IVD), лікарські препарати, вакцини та пристрої для імунізації, контроль переносників)

##### Опис класу діагностики

Функціональні особливості, що характеризують клас аТАНК-НС, наведено в **Таблиці 2.1.1.1**:

###### Таблиця 2.1.1.1 Критерії класу для аТАНК-НС

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Призначення** |  | **Виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину** |
| **Принцип дії** | | Проведення діагностичного тесту ампліфікації нуклеїнових кислот |
| **Показник складності** | Реагенти | Більшість реагентів поміщено в одноразовий герметичний контейнер, до якого додається клінічний зразок. Одноразовий герметичний контейнер не має особливих вимог щодо зберігання |
| Практичні навички | | Базові технічні навички (наприклад, базове піпетування, точність не критична) |
| Піпетування | | Або відсутність, або лише один етап піпетування в процесі |
| Процедура тестування | | * Може виникнути необхідність у проведенні початкової ручної обробки зразка перед перенесенням зразка в одноразовий герметичний контейнер для автоматизованої обробки * Автоматизоване виділення ДНК * Автоматизована ПЛР у реальному часі * Генерація результатів |
| **Тип представлення даних про результати тестування** | | Автоматичний |
| **Заклад, в якому використовують тест** | | Базова лабораторія (спеціальна інфраструктура не потрібна) |

ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; ПЛР: полімеразна ланцюгова реакція; ТБ: туберкульоз.

Продукти, для яких прийнятні дані відповідали критеріям ефективності на основі класу для аТАНК-НС, були:

* + - * Тести Xpert MTB/RIF Ultra (компанія «Cepheid», Sunnyvale, Сполучені Штати Америки [США]) – для виявлення ТБ легень, позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину; а також
      * Тести Truenat MTB Plus і Truenat MTB-RIF Dx (компанія «Molbio», Гоа, Індія) – для виявлення ТБ легень та стійкості до рифампіцину.

Дані щодо тестів Truenat MTB Plus і MTB-RIF Dx були більш обмеженими, ніж для тесту Xpert Ultra.

Перед впровадженням цих діагностичних тестів необхідно отримати схвалення від національних регуляторних органів або інших відповідних органів. Екстраполяція на інші специфічні тести для брендів неможлива, і будь-які нові технології в межах класу чи нові індикатори для технологій, які наразі включені в цей клас, мають бути оцінені в рамках прекваліфікації ВООЗ та ВООЗ/ГПТБ відповідно.

У публікації «*Операційний посібник ВООЗ з туберкульозу. Модуль 3: Діагностика»* надано опис тестів, включених до цього класу.

##### Рекомендації

1. **Для дорослих і підлітків з ознаками або симптомами ТБ або з позитивним результатом скринінгу на легеневий ТБ слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності для дослідження зразків із дихальних шляхів в якості початкових діагностичних тестів на виявлення ТБ замість мікроскопії мазка чи бакпосіву.**

*(Настійна рекомендація, високий ступінь достовірності доказів)*

###### Примітки

* + - * У дорослих зразки з дихальних шляхів включають мокротиння (відхаркуване або індуковане), аспірат з трахеї або бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ).
      * Термін «особа з позитивним результатом скринінгу» стосується людини, скринінговий тест якої дав позитивний результат.5
      * Діти та особливо діти, які живуть з ВІЛ, обговорюються в розділі, присвяченому одночасному використанню первинних діагностичних тестів на туберкульоз у дітей.
      * Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, обговорюються в розділі, присвяченому одночасному використанню первинних діагностичних тестів на туберкульоз у людей, які живуть з ВІЛ.
      * Продукти, для яких прийнятні дані відповідали критеріям ефективності на основі класу аТАНК-НС для цієї рекомендації, включали тести Xpert MTB/RIF Ultra (компанія «Cepheid», Sunnyvale, Сполучені Штати Америки [США]) і Truenat MTB Plus (компанія «Molbio», Гоа, Індія). Дані щодо тестів Truenat MTB Plus і MTB-RIF Dx були більш обмеженими, ніж для Xpert Ultra.

|  |
| --- |
| **2. Для людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності на зразках із дихальних шляхів у якості первинних тестів для виявлення стійкості до рифампіцину замість виконання ТМЧ на основі бакпосіву.**  *(Настійна рекомендація, висока ступінь достовірності доказів)* |

###### Примітки

* + - * Ця рекомендація застовна для всіх людей, які живуть з ВІЛ.
      * Рекомендацію було екстрапольовано на дітей на основі узагальнення даних дорослих і обмежених даних дітей. У дітей зразки з дихальних шляхів включають мокротиння, БАЛ, індуковане мокротиння, назофарингеальний аспірат і шлунковий аспірат.
      * Рекомендацію було екстрапольовано на людей із позалегеневим туберкульозом на основі узагальнення даних дорослих з ТБ легень.
      * Продукти, для яких прийнятні дані відповідали критеріям ефективності на основі класу аТАНК-НС для цієї рекомендації, включали тести Xpert MTB/RIF Ultra (компанія «Cepheid», Sunnyvale, Сполучені Штати Америки [США]) і Truenat MTB-RIF Dx (компанія «Molbio», Гоа, Індія). Дані стосовно тесту MTB-RIF Dx були більш обмеженими, ніж дані для тесту Xpert Ultra.

5 Наявність позитивного результату тесту, обстеження чи інша процедура, яка використовується для того, щоб відрізнити людей з високою ймовірністю захворювання на ТБ від людей, які вкрай малоймовірно мають захворювання на ТБ. У даний час ВООЗ рекомендує такі тести в якості скринінгових тестів: рентгенографія органів грудної клітки (рентген органів грудної клітки; РОГК) з комп’ютерним виявленням (CAD) чи без нього, С-реактивний білок (СРБ) у людей, які живуть з ВІЛ, і рекомендований ВООЗ молекулярний швидкий тест для діагностики ТБ (mWRD). ([https://www.who.](https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676) [int/publications/i/item/9789240022676](https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676)).

|  |
| --- |
| **3. Для людей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту для первинної діагностики туберкульозного менінгіту слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності для дослідження спинномозкової рідини замість мікроскопії мазка чи бакпосіву.**  *(Настійна рекомендація, високий ступінь достовірності доказів)* |

###### Примітки

* + - * Ця рекомендація застосовується до всіх людей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту, включаючи людей, які живуть з ВІЛ, і дітей.
      * Там, де це можливо, на додаток до тестування за допомогою автоматизованого ТАНК можна проводити бакпосів, щоб максимізувати можливості діагностики та виявлення ЛС-ТБ.
      * Продуктом, для якого прийнятні дані відповідали критеріям ефективності на основі класу аТАНК-НС для цієї рекомендації, був тест Xpert MTB/RIF Ultra (компанія «Cepheid», Саннівейл, Сполучені Штати Америки [США]). Дані щодо тестів Truenat MTB Plus і MTB-RIF Dx були обмеженими та різними, тому їх було недостатньо для оцінки.

|  |
| --- |
| **4. Для людей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ для первинної діагностики ТБ слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності при дослідженні зразків аспірату тканини лімфатичних вузлів, плевральної тканини, плевральної рідини, синовіальної рідини, перитонеальної чи перикардіальної рідини, а не мікроскопію мазка чи бакпосів.**  *(Настійна рекомендація, високий ступінь достовірності доказів)* |

###### Примітки

* + - * Ця рекомендація поширюється на всіх людей з ознаками та симптомами відповідної форми позалегеневого ТБ, включаючи людей, які живуть з ВІЛ, і дітей.
      * Дані щодо ефективності аТАНК-НС при дослідженні зразків сечі та крові були обмеженими або суперечливими.
      * Там, де це можливо, на додаток до тестування за допомогою автоматизованого ТАНК, можна проводити бакпосів, щоб максимально збільшити можливості діагностики та виявлення ЛС-ТБ.
      * Продуктом, для якого прийнятні дані відповідали критеріям ефективності на основі класу аТАНК-НС для цієї рекомендації, був аналіз Xpert MTB/RIF Ultra (компанія «Cepheid», Саннівейл, Сполучені Штати Америки [США]). Дані щодо тестів Truenat MTB Plus і MTB-RIF Dx були обмеженими та різними, тому їх було недостатньо для оцінки.

##### Обґрунтування та докази

Глобальна програма ВООЗ із боротьби з ТБ ініціювала оновлення попередніх настанов і замовили систематичний огляд використання аТАНК-НС (аналізи Xpert Ultra, Truenat MTB Plus і Truenat MTB-RIF Dx) для діагностики ТБ та виявлення стійкості до рифампіцину у людей з ознаками та симптомами ТБ або з позитивним результатом скринінгу на ТБ. Дані про ефективність лише аТАНК-НС у цих популяціях порівняно з мікроскопією мазка та бакпосівом представлені у веб-додатках B.1–B.4. До рекомендації щодо одночасного тестування дітей та людей, які живуть з ВІЛ, було внесено зміну по використанню лише аТАНК-НС у цих групах населення (див. Розділ 2.3 цього документа).

##### Виявлення туберкульозу легень

Чи слід використовувати аТАНК-НС при дослідженні зразків із дихальних шляхів для діагностики ТБ легень у дорослих і підлітків з ознаками та симптомами ТБ або з позитивним результатом скринінгу на легеневий ТБ порівняно з мікробіологічним еталонним стандартом(MRS)?

Під час проведення тридцяти п'яти досліджень (14 845 учасників) оцінювали діагностичну точність тестування зразків мокротиння, та порівнюючи з мікробіологічним еталонним стандартом (MRS); однак в одному з цих досліджень не брали участь люди з ТБ (Zar, 2019 р.), тому чутливість не підлягала оцінці. Чутливість у решті 34 досліджень (14 840 учасників), включених до метааналізу, становила від 54% до 100%, а специфічність – від 71% до 100% (**рис. 2.1.1**). Сумарна чутливість становила 90,4% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 88,0–92,4), а сумарна специфічність становила 94,9% (95% ДІ: 93,0–96,3). Достовірність доказів щодо чутливості та специфічності була оцінена як «висока». Для отримання детальної інформації див. **веб-додаток B.1**.

###### Рис. 2.1.1. Лісова діаграма чутливості та специфічності аТАНК-НС для виявлення легеневого ТБ в зразках мокротиння та мікроскопічного еталонного стандарту (MRS)a

Дослідження TP FP FN TN Бренд тесту Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)

Бренд тесту

Чутливість (95% ДІ)

J ose 2024

Ngangue 2022

18

224

3 1

35 10

181 Truenat MTB Plus 676 Truenat MTB Plus

0.95 [0.74, 1.00]

0.96 [0.92, 0.98]

0.98 [0.95, 1.00]

0.95 [0.93, 0.97]

Penn-Nichols on 2021

295

51 51 1144 Truenat MTB Рlus

0.85 [0.81, 0.89]

0.96 [0.94, 0.97]

Theron 2024

131

11 20

222 Truenat MTB Plus

0.87 [0.80, 0.92]

0.95 [0.92, 0.98]

Aguilera-Alonso 2022 Berhanu 2018

Boyles 2020

Calderwood 2023 Chakravorty 2017 Chien 2020

Chilukutu 2022

Dorman 2018 Jaganath 2021 Li 2023

Liu 2021

MacLean 2023 Mishra 2020a Mishra 2020b Moodley 2022

Mukoka 2023

Opota 2019 Park 2019

P ereira 2020

Piers imoni 2019 Saavedra 2021 Sabi 2018

Sabi 2022 Sava 2023

Sessolo 2023

Ssengooba 2020 Ssengooba 2024 Wang 2019

Wang 2022 Zar 2019

Zhang 2021

2

50

62

223

175

10

76

408

5

96

3

77

62

38

59

7

45

19

23

116

149

4

13

270

103

1

66

102

322

0

24

0

8

1

37

1

8

39

43

3

21

0

13

18

38

13

17

5

1

10

3

52

1

4

20

7

0

18

112

102

0

6

1 2

6 173

13 131

24 612

25 76

6 141

16 608

54 934

1 12

4 247

0 4

2 498

10 149

6 86

11 706

6 289

2 144

2 260

0 147

7 140

8 1210

1 33

4 61

14 426

5 62

0 5

5 160

15 269

27 627

0 5

1 68

Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra

0.67 [0.09, 0.99]

0.89 [0.78, 0.96]

0.83 [0.72, 0.90]

0.90 [0.86, 0.94]

0.88 [0.82, 0.92]

0.63 [0.35, 0.85]

0.83 [0.73, 0.90]

0.88 [0.85, 0.91]

0.83 [0.36, 1.00]

0.96 [0.90, 0.99]

1.00 [0.29, 1.00]

0.97 [0.91, 1.00]

0.86 [0.76, 0.93]

0.86 [0.73, 0.95]

0.84 [0.74, 0.92]

0.54 [0.25, 0.81]

0.96 [0.85, 0.99]

0.90 [0.70, 0.99]

1.00 [0.85, 1.00]

0.94 [0.89, 0.98]

0.95 [0.90, 0.98]

0.80 [0.28, 0.99]

0.76 [0.50, 0.93]

0.95 [0.92, 0.97]

0.95 [0.90, 0.98]

1.00 [0.03, 1.00]

0.93 [0.84, 0.98]

0.87 [0.80, 0.93]

0.92 [0.89, 0.95]

Не підлягає оцінці

0.96 [0.80, 1.00]

1.00 [0.16, 1.00]

0.96 [0.91, 0.98]

0.99 [0.96, 1.00]

0.94 [0.92, 0.96]

0.99 [0.93, 1.00]

0.95 [0.90, 0.98]

0.94 [0.92, 0.96]

0.96 [0.94, 0.97]

0.80 [0.52, 0.96]

0.92 [0.88, 0.95]

1.00 [0.40, 1.00]

0.97 [0.96, 0.99]

0.89 [0.84, 0.93]

0.69 [0.60, 0.77]

0.98 [0.97, 0.99]

0.94 [0.91, 0.97]

0.97 [0.92, 0.99]

1.00 [0.98, 1.00]

0.94 [0.89, 0.97]

0.98 [0.94, 1.00]

0.96 [0.95, 0.97]

0.97 [0.85, 1.00]

0.94 [0.85, 0.98]

0.96 [0.93, 0.97]

0.90 [0.80, 0.96]

1.00 [0.48, 1.00]

0.90 [0.84, 0.94]

0.71 [0.66, 0.75]

0.86 [0.83, 0.88]

1.00 [0.48, 1.00]

0.92 [0.83, 0.97]

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за аналізом і автором.

##### Виявлення стійкості до рифампіцину

Чи слід використовувати аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів для діагностики стійкості ТБ до рифампіцину у дорослих і підлітків з ознаками та симптомами ТБ чи з позитивним результатом скринінгу на ТБ легень на противагу мікробіологічному еталонному стандарту?

Із 13 досліджень (2553 учасники), під час яких досліджували зразки мокротиння, чутливість для визначення стійкості до рифампіцину не підлягала оцінці для двох досліджень (**рис. 2.1.2**). Чутливість в решті 11 досліджень (2540 учасників), включених до метааналізу, становила від 53% до 100%, а специфічність – від 97% до 100%. Сумарна чутливість становила 95,1% (95% ДІ: 83,1–98,7), а сумарна специфічність становила 98,1% (95% ДІ: 97,0–98,7). Тільки два з 11 включених досліджень оцінювали аналіз Truenat MTB-RIF Dx; одне з них, дослідження, проведене в одній країні, мало чутливість, що виходила за межі довірчого інтервалу (53%). Тим не менш, загалом достовірність доказів як щодо чутливості, так і специфічності була визнана високою.

###### Рис. 2.1.2. Лісова діаграма чутливості та специфічності аТАНК-НС для виявлення стійкості до рифампіцину при дослідженні зразків із дихальних шляхів і мікробіологічного еталонного стандарту a

S tudy

Дослідження

TP FP FN TN

Бренд тесту

Чутливість Специфічність (95% ДІI) (95% ДI)

Чутливість (95% ДІ)

Специфічність (95% ДІ)

Gomathi 2020

Penn-Nicholson 2021 Aguilera-Alonso 2022

Berhanu 2018

Chakravorty 2017 Chien 2020

Dorman 2018

Li 2023

MacLean 2023 Park 2019

Piersimoni 2019 Wang 2019

Wang 2022

31 17

44 9

0 0

2 1

38 2

0 0

166 6

8 0

4 2

1 0

2 0

16 0

123 10

28 558

8 271

0 3

0 54

3 96

0 10

9 370

0 79

0 66

0 20

0 105

0 74

4 313

Truenat MTB -R IF Dx Truenat MTB -R IF Dx

Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra Xpert Ultra

0.53 [0.39, 0.66]

0.85 [0.72, 0.93]

Не підлягяє оцінці

1.00 [0.16, 1.00]

0.93 [0.80, 0.98]

Не підлягає оцінці

0.95 [0.90, 0.98]

1.00 [0.63, 1.00]

1.00 [0.40, 1.00]

1.00 [0.03, 1.00]

1.00 [0.16, 1.00]

1.00 [0.79, 1.00]

0.97 [0.92, 0.99]

0.97 [0.95, 0.98]

0.97 [0.94, 0.99]

1.00 [0.29, 1.00]

0.98 [0.90, 1.00]

0.98 [0.93, 1.00]

1.00 [0.69, 1.00]

0.98 [0.97, 0.99]

1.00 [0.95, 1.00]

0.97 [0.90, 1.00]

1.00 [0.83, 1.00]

1.00 [0.97, 1.00]

1.00 [0.95, 1.00]

0.97 [0.94, 0.99]

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за аналізом і автором.

##### Виявлення туберкульозного менінгіту

Чи слід використовувати аТАНК-НС на зразках спинномозкової рідини (СМР) для діагностики туберкульозного менінгіту у дорослих із ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту на противагу MRS?

На основі даних 16 досліджень аналізу Xpert Ultra (1684 учасники) сумарна чутливість і специфічність аТАНК-НС становили 88,2% (95% ДІ: 83,7–91,6) і 96,0% (95% ДІ: 86,8–98,9), відповідно; достовірність доказів була високою для чутливості та помірною для специфічності (**Рис. 2.1.3**). Для відповіді на це запитання у форматі РІСО (щодо структури популяції, інтервенції, порівняння та результату) в оцінку були включені лише дані про Xpert Ultra. Слід зазначити, що результати виявлення слідового вмісту за допомогою Xpert Ultra вважалися позитивними та складали значну частку позитивних результатів (16–63%). Дані про аналіз Truenat були обмеженими та різними, тому не були включені. Для отримання детальнішої інформації див. **Веб-додаток B.3**.

###### Рис. 2.1.3. Лісова діаграма чутливості та специфічності аТАНК-НС при дослідженні зразків спинномозкової рідини для виявлення туберкульозного менінгіту та MRS a

S tudy

Дослідження

Mekkaoui 2021 Osei 2019

Perez-Risco 2018

Spencer-Gomes 2021 Sharma 2020

Sharma 2021 Donovan 2020

Bahr 2017

Cresswell 2020 Quinn 2021

Wang 2019 Yadav 2023 Huang 2021 Chin 2019

Penata 2021 Ninan 2022 Slail 2023

Shao 2020

TP FP

0 2

0 0

3 0

1 0

54 0

35 38

20 4

9 12

24 15

13 4

19 0

43 0

6 19

4 3

12 8

3 0

6 1

2 26

FN TN

0 49

0 6

0 1

0 49

2 188

3 40

2 62

1 107

3 162

2 29

3 17

7 250

1 58

1 3

3 181

1 37

2 29

2 54

Чутливість (95% ДІ) Не підлягає оцінці Не підлягає оцінці

1.00 [0.29, 1.00]

1.00 [0.03, 1.00]

0.96 [0.88, 1.00]

0.92 [0.79, 0.98]

0.91 [0.71, 0.99]

0.90 [0.55, 1.00]

0.89 [0.71, 0.98]

0.87 [0.60, 0.98]

0.86 [0.65, 0.97]

0.86 [0.73, 0.94]

0.86 [0.42, 1.00]

0.80 [0.28, 0.99]

0.80 [0.52, 0.96]

0.75 [0.19, 0.99]

0.75 [0.35, 0.97]

0.50 [0.07, 0.93]

Специфічність(95% ДІ)

0.96 [0.87, 1.00]

1.00 [0.54, 1.00]

1.00 [0.03, 1.00]

1.00 [0.93, 1.00]

1.00 [0.98, 1.00]

0.51 [0.40, 0.63]

0.94 [0.85, 0.98]

0.90 [0.83, 0.95]

0.92 [0.86, 0.95]

0.88 [0.72, 0.97]

1.00 [0.80, 1.00]

1.00 [0.99, 1.00]

0.75 [0.64, 0.84]

0.50 [0.12, 0.88]

0.96 [0.92, 0.98]

1.00 [0.91, 1.00]

0.97 [0.83, 1.00]

0.68 [0.56, 0.78]

Чутливість (95% ДІ)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

Специфічність (95% ДІ)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Дослідження | TP FP FN TN | Чутливість (95% ДІ) | Специфічність(95% ДІ) | Чутливість (95% ДІ) | Специфічність(95% ДІ) |



ДІ: довірчий інтервал; СМР: спинномозкова рідина; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за зменшенням чутливості.

##### Виявлення позалегеневого туберкульозу

Чи слід використовувати аТАНК-НС на зразках рідини лімфатичних вузлів для діагностики ТБ лімфатичних вузлів у дорослих і підлітків із ознаками та симптомами ТБ лімфатичних вузлів на противагу MRS?

За результатами дев’яти досліджень аналізу Xpert Ultra (445 учасників), сумарна чутливість і специфічність аТАНК-НС на зразках рідини лімфатичних вузлів для діагностики ТБ лімфатичних вузлів серед дорослих і підлітків із ознаками та симптомами ТБ лімфатичних вузлів (**Рис. 2.1.4**) становила 85,3% (95% ДІ: 73,4–92,4) і 74,1% (95% ДІ: 63,5–82,5) відповідно. Достовірність доказів була низькою для чутливості та дуже низькою для специфічності. Лише дані про Xpert Ultra були включені в оцінку, щоб відповісти на це запитання PICO. Також розглядали діагностичну точність аТАНК-НС порівняно з композитним еталонним стандартом (CRS), який включав мікробіологічний еталонний стандарт плюс пацієнтів, яким були поставлені клінічні діагнози (але які не були бактеріологічно підтверджені). Використання CRS помітно підвищило специфічність до 97,4% (95% ДІ: 82,2–99,7), але знизило чутливість до 71,3% (95% ДІ: 64,3–77,4), що підкреслює відомі проблеми з підтвердженням ТБ на основі бакпосіву при дослідженні цього типу зразка (див. **Веб-додаток B.3**). Дані щодо аналізу Truenat були обмеженими, тому не були включені.

###### Рис. 2.1.4. Чутливість і специфічність аТАНК-НС для виявлення ТБ лімфатичних вузлів при дослідження зразків аспірату лімфатичних вузлів і мікробіологічного еталонного стандарту (MRS)a

Дослідження

Hoel 2020 Hoel 2020a

Spencer-Gomes 2021 Yu 2022

Sharma 2023 Minnies 2021

Antel 2020

Chris topher 2021 Slail 2023

TP FP

3 0

4 0

7 4

3 8

16 34

18 16

7 14

15 12

1 2

FN TN

0 2

0 11

0 7

0 11

2 48

3 47

2 50

7 89

1 1

Чутливість (95% ДІ)

1.00 [0.29, 1.00]

1.00 [0.40, 1.00]

1.00 [0.59, 1.00]

1.00 [0.29, 1.00]

0.89 [0.65, 0.99]

0.86 [0.64, 0.97]

0.78 [0.40, 0.97]

0.68 [0.45, 0.86]

0.50 [0.01, 0.99]

Специфічність(95% ДІ)

1.00 [0.16, 1.00]

1.00 [0.72, 1.00]

0.64 [0.31, 0.89]

0.58 [0.33, 0.80]

0.59 [0.47, 0.69]

0.75 [0.62, 0.85]

0.78 [0.66, 0.87]

0.88 [0.80, 0.94]

0.33 [0.01, 0.91]

Чутливість (95% ДІ)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

Специфічність (95% ДІ)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Sharma 2023 18 36 0 46 1.00 [0.81, 1.00] 0.56 [0.45, 0.67] 

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; LN: лімфатичний вузол; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за зменшенням чутливості.

Чи слід використовувати аТАНК-НС на зразках плевральної тканини для діагностики ТБ плеври у дорослих і підлітків із ознаками та симптомами ТБ плеври на противагу мікробіологічному еталонному стандарту (MRS)?

За даними двох досліджень Xpert Ultra (105 учасників) чутливість аТАНК-НС становила 80% і 100%, а специфічність - 75% і 86% (**Рис. 2.1.5**); достовірність доказів була низькою для чутливості і дуже низькою для специфічності. Для відповіді на це питання PICO в оцінку були включені тільки дані по аналізу Xpert Ultra, оскільки дані по аналізу Truenat були недоступні. Враховуючи відомі проблеми з підтвердженням ТБ на основі бакпосіву з використанням цього зразка, були також розглянуті дані, отримані з використанням композитного еталонного стандарту (CRS). Використання CRS підвищило специфічність аТАНК-НС на зразках плевральної тканини до 94-97%, але знизило чутливість до 54-81%6 (див. **Веб-додаток B.3**).

###### Рис. 2.1.5. Чутливість і специфічність аТАНК-НС при дослідженні зразків плевральної тканини для виявлення ТБ плеври та MRS a

Дослідження

Gao 2021

Christopher 2021

TP FP

9 13

12 4

FN TN

0 39

3 25

Чутливість (95% ДІ)

1.00 [0.66, 1.00]

0.80 [0.52, 0.96]

Специфічність(95% ДІ)

0.75 [0.61, 0.86]

0.86 [0.68, 0.96]

Чутливість (95% ДІ)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

Специфічність (95% ДІ)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності (аТАНК-НС); MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за зменшенням чутливості.

6 Дані не були об'єднані через обмежену кількість досліджень.

Чи слід використовувати аТАНК-НС на зразках плевральної рідини для діагностики ТБ плеври у дорослих і підлітків із ознаками та симптомами ТБ плеври на противагу MRS?

Сумарний показник чутливості та специфічності аТАНК-НС становила 74,0% (95% ДІ: 60,8-83,9) і 88,1% (95% ДІ: 78,8-93,6), відповідно, за даними 13 досліджень Xpert Ultra (1041 учасник) (**Рис. 2.1.6**). Достовірність доказів була низькою для чутливості і дуже низькою для специфічності. Лише одне дослідження (Jose 2024 р.) надало оцінку точності визначення ТБ при дослідженні зразків плевральної рідини для аналізу Truenat MTB Plus (88 учасників) з чутливістю в 100% (95% ДІ: 0,03-100) і специфічністю в 100% (95% ДІ: 0,95-100). Як й у випадку дослідження зразків рідини лімфатичних вузлів і плевральної тканини, також були розглянуті дані з використанням CRS для цього типу зразків. Використання CRS підвищило специфічність аТАНК-НС на зразках плевральної рідини до 99,2% (95% ДІ: 95,2%-99,9%), але знизило чутливість до 71,3% (95% ДІ: 64,3%-77,4%) (див. **Веб-додаток B.3**). Для відповіді на це запитання PICO в оцінку були включені тільки дані про аналіз Xpert Ultra. Дані по аналізу Truenat були обмеженими.

###### Рис. 2.1.6. Чутливість і специфічність аТАНК-НС для виявлення ТБ плеври в зразках плевральної рідини та мікробіологічного еталонного стандарту a

Дослідження Minnies 2023 Penata 2021

Spencer-Gomes 2021

Slail 2023 Wang 2020 Wang 2019 Wu 2019

Mekkaoui 2021

Christopher 2021 Gao 2021

Perez-Risco 2018 Makambwa 2019 Hoel 2020

TP FP

12 9

3 6

3 2

26 21

46 1

48 18

17 30

6 1

4 9

3 10

10 0

13 6

0 0

FN TN

0 59

0 84

0 6

5 127

9 83

11 33

6 72

3 67

2 65

3 45

11 3

22 8

1 12

Чутливість (95% ДІ)

1.00 [0.74, 1.00]

1.00 [0.29, 1.00]

1.00 [0.29, 1.00]

0.84 [0.66, 0.95]

0.84 [0.71, 0.92]

0.81 [0.69, 0.90]

0.74 [0.52, 0.90]

0.67 [0.30, 0.93]

0.67 [0.22, 0.96]

0.50 [0.12, 0.88]

0.48 [0.26, 0.70]

0.37 [0.21, 0.55]

0.00 [0.00, 0.97]

Специфічність(95%ДІ)

0.87 [0.76, 0.94]

0.93 [0.86, 0.98]

0.75 [0.35, 0.97]

0.86 [0.79, 0.91]

0.99 [0.94, 1.00]

0.65 [0.50, 0.78]

0.71 [0.61, 0.79]

0.99 [0.92, 1.00]

0.88 [0.78, 0.94]

0.82 [0.69, 0.91]

1.00 [0.29, 1.00]

0.57 [0.29, 0.82]

1.00 [0.74, 1.00]

Чутливість (95% ДІ)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

Специфічність (95% ДІ)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

Дослідження

TP FP

FN TN

Чутливість (95% ДІ)

Специфічність (95% ДІ)

Чутливість (95% ДІ)

Специфічність (95% ДІ)

Jose 2024 1 0 0 77 1.00 [0.03, 1.00] 1.00 [0.95, 1.00] 

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за зменшенням чутливості.

Чи слід використовувати аТАНК-НС при дослідженні зразків синовіальної рідини для діагностики ТБ кісток або суглобів у дорослих і підлітків з ознаками та симптомами ТБ кісток або суглобів на противагу MRS?

Сумарний показник чутливості і специфічності аТАНК-НС становив 96,6% (95% ДІ: 87,2–99,1) і 91,1% (95% ДІ: 80,8–96,2), відповідно, за результатами трьох досліджень аналізу Xpert Ultra (126 учасників) (**Рис. 2.1.7**); достовірність доказів була низькою. Як і у випадку з іншими типами зразків позалегеневого ТБ, розглядалися також дані, отримані за допомогою CRS. Використання CRS підвищило специфічність аТАНК-НС при дослідженні синовіальної рідини до 97,0% (95% ДІ: 85,0-100,0), тоді як вплив на чутливість був мінімальним (96%) і значною мірою включало звуження довірчого інтервалу (95% ДІ: 91-99%). Для відповіді на це запитання PICO в оцінку були включені тільки дані про Xpert Ultra. Дані па аналізу Truenat були обмеженими.

###### Рис. 2.1.7. Чутливість і специфічність аТАНК-НС для виявлення ТБ кісток або суглобів при дослідженні зразків синовіальної рідини або тканин та MRS a

Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)

Penata 2021 Mekkaoui 2021 S lail 2023

Sun 2019

Perez-Risco 2018

0 0

3 3

3 2

50 1

7 0

0 6

0 21

0 8

2 33

1 0

Не підлягає оцінці

1.00 [0.29, 1.00]

1.00 [0.29, 1.00]

0.96 [0.87, 1.00]

0.88 [0.47, 1.00]

1.00 [0.54, 1.00]

0.88 [0.68, 0.97]

0.80 [0.44, 0.97]

0.97 [0.85, 1.00]

Не підлягає оцінці

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)

Jose 2024

0 0 0 7

Не підлягає оцінці

1.00 [0.59, 1.00]

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

Дослідження

TP FP

FN TN

Чутливість (95% ДІ)

Специфічність (95% ДІ)

Чутливість (95% ДІ)

Специфічність (95% ДІ)

Jose 2024 3 0 0 29 1.00 [0.29, 1.00] 1.00 [0.88, 1.00] 

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за зменшенням чутливості.

Чи слід використовувати аТАНК-НС на зразках перитонеальної рідини для діагностики перитонеального ТБ у дорослих і підлітків із ознаками та симптомами перитонеального ТБ на противагу MRS?

Чутливість аТАНК-НС коливалася від 33% до 67%, а специфічність - від 94% до 100% за результатами трьох досліджень аналізу Xpert Ultra (69 учасників); достовірність доказів була дуже низькою для чутливості та низькою для специфічності (**Рис. 2.1.8**). Лише дані по аналізу Xpert Ultra були включені в оцінку, щоб відповісти на це запитання PICO. Дані по аналізу Truenat були обмеженими.

###### Рис. 2.1.8. Чутливість і специфічність аТАНК-НС для виявлення перитонеального ТБ у зразках перитонеальної рідини та MRS a

Дослідження

TP FP

FN TN

Чутливість (95% ДІ)

Специфічність (95% ДІ)

Чутливість (95% ДІ)

Специфічність (95% ДІ)

Penata 2021 Slail 2023

Perez-Risco 2018

2 0 1 43

1 1 1 17

1 0 2 0

0.67 [0.09, 0.99]

0.50 [0.01, 0.99]

0.33 [0.01, 0.91]

1.00 [0.92, 1.00]

0.94 [0.73, 1.00]

Не підлягає оцінці

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Дослідження | TP FP FN TN | Чутливість (95% ДІ) | Специфічність (95% ДІ) | Чутливість (95% ДІ) | Специфічність (95% ДІ) |

Jose 2024 0 1 1 14 0.00 [0.00, 0.97] 0.93 [0.68, 1.00] 

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за зменшенням чутливості.

Чи слід використовувати аТАНК-НС при дослідженні зразків перикардіальної рідини для діагностики ТБ перикарда у дорослих і підлітків із ознаками та симптомами ТБ перикарда на противагу MRS?

Сумарний показник чутливості та специфічності аТАНК-НС становили 84,0% (95% ДІ: 73,9–90,7) і 86,6% (95% ДІ: 79,5–91,5), відповідно, за результатами трьох досліджень Xpert Ultra (202 учасники); достовірність доказів була низькою як для чутливості, так і для специфічності тесту (**Рис. 2.1.9**).

###### Рис. 2.1.9. Чутливість і специфічність аТАНК-НС для виявлення ТБ перикарда в зразках перикардіальної рідини та MRS a

TP FP

Дослідження ТР FР FN TN

FN TN

Чутливість (95% ДІ)

Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ)

Специфічність (95% ДІ)

Mekkaoui 2021 Penata 2021 Minnies 2023

Alomatu 2023 Slail 2023

0 0

0 0

49 14

12 2

2 1

0 19

0 15

8 69

3 27

1 14

Не підлягає оцінці Не підлягає оцінці

0.86 [0.74, 0.94]

0.80 [0.52, 0.96]

0.67 [0.09, 0.99]

1.00 [0.82, 1.00]

1.00 [0.78, 1.00]

0.83 [0.73, 0.90]

0.93 [0.77, 0.99]

0.93 [0.68, 1.00]

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за зменшенням чутливості.

Чи слід використовувати аТАНК-НС на позалегеневих зразках для діагностики стійкості до рифампіцину у дорослих і підлітків з імовірним позалегеневим ТБ?

За результатами 13 досліджень аналізу Xpert Ultra (446 учасників) загальні чутливість і специфічність аТАНК-НС становили 100,0% (95% ДІ: 93,4–100,0) і 99,4% (95% ДІ: 92,1–100,0) відповідно, (**Рис. 2.1.10**); достовірність доказів була високою як для чутливості, так і для специфічності.

###### Рис. 2.1.10. Чутливість і специфічність аТАНК-НС для виявлення ТБ перикарда в зразках перикардіальної рідини та MRS a

Дослідження

Hoel 2020a Huang 2021 Huerga 2023

Mekkaoui 2021

Minnies 2021 Penata 2021 Sharma 2020 Sharma 2021 Sharma 2023

Spencer-Gomes 2021 Sun 2019

Wang 2019 Wang 2020 Wu 2019

Chin 2019 Slail 2023

TP FP

2 0

1 0

1 0

0 0

1 0

1 0

8 0

11 0

2 0

0 0

9 0

6 0

5 0

4 0

0 0

3 3

FN TN

0 4

0 5

0 6

0 36

0 8

0 26

0 37

0 24

0 14

0 11

0 38

0 23

0 21

0 23

0 3

0 160

Чутливість (95% ДІ)

1.00 [0.16, 1.00]

1.00 [0.03, 1.00]

1.00 [0.03, 1.00]

Не підлягає оцінці

1.00 [0.03, 1.00]

1.00 [0.03, 1.00]

1.00 [0.63, 1.00]

1.00 [0.72, 1.00]

1.00 [0.16, 1.00]

Не підлягає оцінці

1.00 [0.66, 1.00]

1.00 [0.54, 1.00]

1.00 [0.48, 1.00]

1.00 [0.40, 1.00]

Не підлягає оцінці

1.00 [0.29, 1.00]

Специфічність(95% ДІ)

1.00 [0.40, 1.00]

1.00 [0.48, 1.00]

1.00 [0.54, 1.00]

1.00 [0.90, 1.00]

1.00 [0.63, 1.00]

1.00 [0.87, 1.00]

1.00 [0.91, 1.00]

1.00 [0.86, 1.00]

1.00 [0.77, 1.00]

1.00 [0.72, 1.00]

1.00 [0.91, 1.00]

1.00 [0.85, 1.00]

1.00 [0.84, 1.00]

1.00 [0.85, 1.00]

1.00 [0.29, 1.00]

0.98 [0.95, 1.00]

Чутливість (95% ДІ)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

Специфічність(95% ДІ)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат

a Дослідження впорядковано за показником чутливості.

.

##### Аналіз ефективності витрат

У цьому розділі розглядається наступне додаткове запитання:

Якими є порівняльні витрати, доступність та економічна ефективність впровадження аТАНК-НС?

ВООЗ замовила проведення систематичного огляду з метою виявлення, оцінки та узагальнення фактичних даних щодо вартості, доступності та економічної ефективності аТАНК-НС, серед інших технологій.

Загалом під час первинного пошуку було виявлено 1534 дослідження; після видалення дублікатів було відібрано 736 потенційно релевантних досліджень. Із них - 107 були направлені для проведення повнотекстового огляду та оцінені за критеріями включення і виключення, а 29 досліджень - були включені в остаточний систематичний огляд. Із 29 включених досліджень - у 22 (76%) оцінювали аналіз Xpert MTB/RIF, у шести (21%) оцінювали Xpert Ultra, а під час проведення одного дослідження (3%) оцінювали тести Truenat (як Truenat MTB Plus, так і Truenat MTB-RIF Dx). Десять досліджень, в яких оцінювали Xpert MTB/RIF, представляли собою аналіз ефективності витрат, а 12 - аналіз витрат. Усі включені дослідження щодо Xpert Ultra та дослідження з оцінки Truenat представляли собою аналіз ефективності витрат.

Аналіз ефективності витрат для Xpert розглядався через схожість між двома технологіями та обмеженість даних щодо тесту Ultra.

Дослідження, включені в огляд, були різноманітними, проводилися в різних країнах і охоплювали всі рівні доходів. Цей широкий спектр досліджень надав комплексне уявлення про економічні фактичні дані щодо використання аТАНК-НС з акцентом на дорослому населенні. Лише три аналізи ефективності витрат включали дітей. Були проведені різні порівняльні тести, включаючи мазок і бакпосів. Більшість досліджень включали дослідження зразків мокротиння. Шість з 10 аналізів ефективності витрат застосування тесту Xpert MTB/RIF представили результати в натуральних одиницях (додатково виявлені пацієнти з ТБ), а інші чотири - в показниках отримання користі (роки життя з поправкою на якість життя та роки життя з поправкою на непрацездатність [DALYs]).

Результати аналізу ефективності витрат показали, що Xpert MTB/RIF загалом був економічно ефективним у всіх включених дослідженнях порівняно з дослідженням мазку або бакпосівом, за винятком одного проведеного в Таїланді дослідження, де домінуючою стратегією був тест TB LAMP. На противагу цьому, методологія, яка використовувалася при проведенні досліджень ефективності витрат при застосуванні Xpert Ultra, була більш неоднорідною, і результати показали, що для Xpert Ultra порівняно з мікроскопією мазка мокротиння (SSM) інкрементний коефіцієнт ефективності витрат (ICER) становив від 72,72 до 160,23 доларів США за кожен попереджений рік життя з поправкою на непрацездатність (DALY). У єдиному дослідженні стосовно тесту Truenat було виявлено, що він є економічно ефективнішим для дітей в Індії порівняно з Xpert MTB/RIF, з показником ICER у 94,72 доларів США за кожен попереджений рік життя з поправкою на непрацездатність (DALY).

Загалом, аТАНК-НС, ймовірно, будуть економічно ефективними в різних країнах порівняно з мікроскопією мазка мокротиння та бакпосівом.

Більш детальну інформацію про економічну оцінку аТАНК-НС представлено у **Веб-додатку B.9**.

##### Точка зору користувача

У цьому розділі розглядається наступне запитання:

Чи впливає впровадження Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra на вподобання та цінності користувачів, рівність і справедливість у наданні послуг пацієнтам, доступність, реалізацію та на права людини?

Цей огляд включав 49 якісних досліджень, з яких 17 були виявлені під час оновленого пошуку (з 2022 року). Усі дослідження щодо застосування аТАНК-НС для виявлення ТБ і ЛС-ТБ проводилися в країнах з високим тягарем захворювання на ТБ в Африці, Азії та Східній Європі. У двох дослідженнях представлено точки зору користувачів про Xpert Ultra, а в решті - про Xpert MTB/RIF або інші швидкі молекулярні тести. Дослідження щодо Xpert Ultra проводилися в країнах Африки та Східної Європи та були зосереджені на всіх людях з підозрою на ТБ, ЛС-ТБ та позалегеневий ТБ.

Хоча стандартний Xpert MTB/RIF був витіснений Xpert Ultra та іншими швидкими тестами методом ампліфікації нуклеїнових кислот (ТАНК), якісні докази для останніх ТАНК є обмеженими. У той час як ТАНК-НС, як правило, цінуються за їхню точність, простоту використання і можливості скорочення часу для постановки діагнозу. Останнє покоління тестів ТАНК, таких як Xpert Ultra, цінуються за їх більшу точність у пацієнтів, для яких важко діагностувати ТБ, простоту реалізації на існуючих платформах GeneXpert і легкість інтеграції зі швидкими тестами на виявлення інших захворювань. Проблеми, що обмежують реалізацію цих цінностей для більш сучасних ТАНК, аналогічним проблемам, пов'язаним з Xpert MTB/RIF, - тобто слабка інфраструктура, фрагментовані системи, велике робоче навантаження, обмежена доступність ТАНК та їх постачання. Ми рекомендуємо провести якісні дослідження для з'ясування перспектив одночасного використання ТАНК.

Докази, на яких ґрунтуються висновки цього огляду, мають високий рівень достовірності. Більш детальну інформацію про якісну оцінку аТАНК-НС представлено у **веб-додатку B.10**.

##### Вподобання та цінності користувача

Результати досліджень Xpert MTB/RIF показали, що надавачі медичних послуг високо цінують його корисність під час діагностики стійкості до лікарських засобів у людей, які живуть з ВІЛ, точність і, як наслідок, довіру до тесту, швидкий час виконання тесту, низьку вартість діагностичного тестування для пацієнтів та покращення стосунків між пацієнтом та надавачем медичних послуг. Надавачі медичних послуг також цінують цей тест за різноманітність типів зразків, які можна аналізувати за допомогою тесту. Працівники лабораторій цінують простоту використання тесту і повідомили про більшу задоволеність персоналу порівняно з мікроскопією мокротиння. Люди з ТБ цінують можливість отримання точного діагнозу, уникнення затримок встановлення діагнозу та низькі витрати, пов'язані з тестом для діагностики ТБ. Порівняно з Xpert MTB/RIF, надавачі медичних послуг цінують можливості Xpert Ultra з точки зору кращого виявлення випадків ТБ серед пацієнтів, яких важко діагностувати (з позалегеневим ТБ, дитячим ТБ або ко-інфекцією з ВІЛ), а також виявлення більшої кількості людей з туберкульозом.

Порівняно з Xpert MTB/RIF, надавачі медичних послуг цінують Xpert Ultra за простоту його реалізації та інтеграцію з виконання тестів на інші захворювання (це стало можливим завдяки тому, що він був розроблений на основі існуючих платформ Xpert). Прийнятність Xpert Ultra серед надавачів медичних послуг здавалася високою, але існувала невизначеність стосовно його точності, що потенційно могло призвести до зниження довіри та судових розглядів у разі постановки хибного діагнозу.

##### Справедливість у наданні послуг пацієнтам

Обмежена доступність Xpert Ultra у закладах охорони здоров’я та високі витрати, які несуть пацієнти та медичні заклади на його використання, були названі як такі, що викликають занепокоєння з точки зору рівності та справедливості в наданні послуг.

##### Прийнятність

Використання Xpert MTB/RIF у закладах системи охорони здоров'я було пов'язано з певними труднощами. Ці проблеми включали недостатнє використання тесту та затримки для постановки діагнозу через низьку якість зразків, недостатність ресурсів та технічне обслуговування платформ для тестування, відсутність функціональних систем передачі даних або систем реєстрації, неефективні потоки пацієнтів, відсутність оновлених клінічних настанов, а також низький рівень відповідальності та підзвітності медичних закладів за проведення тестів. Повідомлялося про надмірну залежність від результатів тестів, а не від клінічних висновків, а також про відсутність процесів впровадження, що ґрунтуються на даних.

Існує можливість обмеженого доступу до тесту через відсутність стабільного фінансування, обмеження з боку донорів, погану систему направлення, залежність від аутріч-працівників, недоступність закладів діагностики ТБ на рівні громади та занадто велику кількість обмежень щодо відповідності критеріям прийнятності для проведення тестування.

##### Можливість реалізації

Як й у випадку з аналізом Xpert MTB/RIF, впровадженню Xpert Ultra можуть стати на заваді проблеми, пов'язані з інфраструктурою, наприклад, перебої з постачанням електроенергії, недостатня кількість персоналу, обмежена доступність транспорту для перевезення зразків мокротиння та обмежений доступ до платформ для тестування Xpert у медичних закладах.

##### Міркування щодо впровадження

* Діагностичні продукти в класах тестів низької складності мають пройти процедуру прекваліфікації ВООЗ, або їх повинні ухвалити інші регуляторні органи до початку клінічного застосування.
* Виробників діагностичних тестів, керівників лабораторій та програм, а також осіб, відповідальних за розробку політики, необхідно ознайомити з процесом прекваліфікації якості ВООЗ для діагностичних тестів *in vitro* (IVDs) (<https://extranet.who.int/prequal/>).
* Для отримання точних результатів тесту важливо забезпечити достатній об'єм зразка та його якість.
* Необхідно заздалегідь спланувати здійснення безпечної утилізації використаних витратних матеріалів, щоб мінімізувати ризики забруднення навколишнього середовища.
* Позитивні слідові результати на зразках із дихальних шляхів можуть давати хибнопозитивні результати на туберкульоз (нежиттєздатні *M.tb.*, але виявлена ДНК) у ВІЛ-негативних осіб або осіб, які не належать до групи ризику інфікування ВІЛ, а також у тих, хто в анамнезі мав захворювання на ТБ і завершив лікування протягом останніх 5 років.
* Для тестів, які не передбачають одночасного виявлення стійкості до рифампіцину в якості комплексного тесту, необхідно проводити одночасно контрольне тестування (рефлекс-тест виконують тільки після постановки діагнозу ТБ, який потребує великої кількості зразків пацієнта) на стійкість до лікарських засобів для всіх ТБ-позитивних пацієнтів для підтримки універсального доступу до ТМЧ на рифампіцин, як мінімум, а також з метою зменшення ризиків втрати контакту з пацієнтами для подальшого спостереження.
* В умовах дуже низької поширеності стійкості до рифампіцину7, тобто менше 2%, позитивний результат тесту на стійкість до рифампіцину може являти собою хибнопозитивний результат і

7 Поширеність у 2% була використана в якості найнижчого показника під час узагальнення та аналізу доказових даних для інформування на засіданні членів ГРН. При цьому рівні поширеності кількість хибнопозитивних результатів становила 19 із 1000 протестованих пацієнтів, що відповідали критеріям, і дорівнювала кількості істинно позитивних результатів.

вказувати на необхідність подальшого тестування за допомогою альтернативних методів або, як мінімум, проведення повторного тестування.

* У разі виявлення резистентності до рифампіцину необхідно провести подальше тестування на стійкість до фторхінолонів та бедаквіліну для вибору короткої схеми лікування ТБ із множинною стійкість до лікарських засобів або ТБ, резистентного до рифампіцину (МЛС-ТБ/Риф-ТБ).
* За можливості, рекомендується використовувати більший об'єм спинномозкової рідини (≥6 мл) з концентрацією для підвищення чутливості аТАНК-НС.

##### Моніторинг і оцінка

* Відстежувати частоту невдалих і невизначених результатів тестування для рекомендованих на даний час продуктів і нових продуктів, які будуть представлені в цьому класі.
* Здійснювати моніторинг частки слідових результатів при дослідженні зразків з невеликою кількістю бактерій (олігобацилярні зразки) (наприклад, зразок спинномозкової рідини), у тому числі тих, які мають позитивний чи негативний результат бакпосіву.
* Здійснювати епіднагляд для моніторингу частоти мутацій (наприклад, мутації I491F) за межами ділянки *rpoB* гена, який визначає стійкість до рифампіцину (RRDR) з плином часу.
* Здійснювати моніторинг частки людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ без результату тесту на резистентність до рифампіцину або без додаткового рекомендованого контрольного тестування на лікарську чутливість з плином часу.

##### Пріоритети досліджень

* Проаналізувати ефективність сучасних технологій, які використовуються в повсякденній практиці (програмні умови).
* Проводити операційні дослідження для забезпечення оптимального використання тестів з точки зору як клінічної ефективності, так і економічної доцільності в передбачуваних умовах.
* Оцінити вплив тестування за допомогою аТАНК-НС на важливі для пацієнта результати (вилікування, смертність, час до постановки діагнозу та час до початку лікування).
* Оцінити сильні та слабкі сторони, а також різницю у вартості різних продуктів аТАНК-НС для обґрунтування вибору країною.
* Оцінити різні класи тестів, включаючи аТАНК-НС, щоб визначити, які класи або стратегії тестування забезпечують вищу діагностичну точність, ефективність витрат та вплив на рівність і справедливість у наданні послуг пацієнтам, а також прийнятність тесту.
* Оцінити вплив на інкрементну точність і виявлення випадків, а також економічну ефективність використання альтернативних типів зразків, які легше зібрати.
* Оцінити ефективність окремого продукту при використанні різних типів зразків на виявлення педіатричного та позалегеневого ТБ.
* Розробити нові інструменти, які є швидкими, доступними, можливими для реалізації та прийнятними для дітей та їхніх батьків.
* Оптимізувати або розробити тести чи прості процедури обробки зразків для виявлення позалегеневого ТБ.
* Визначити покращений еталонний стандарт, який точно визначає захворювання на туберкульоз у дітей, наявність ТБ при дослідженні зразків з малою кількістю бактерій та у людей, які не можуть виділяти мокротиння, оскільки чутливість усіх наявних методів діагностики є неоптимальною.
* Розробити та застосувати стандартизовані методи для оцінки економічної ефективності та економічних досліджень, щоб обмежити варіабельність.

#### Автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот помірної складності (аТАНК-ПС) для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду

Швидке виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину стає все більш доступним завдяки розробці та впровадженню нових технологій у різних країнах. Однак було також виявлено відносно високий тягар ізоніазид-стійкого ТБ, чутливого до рифампіцину, який часто залишається недіагностованим. За оцінками, у світі туберкульоз стійкий до ізоніазиду та чутливий до рифампіцину зустрічається у 13,1% (95% ДІ: 9,9-16,9%) нових випадків і 17,4% (95% ДІ: 0,5-54,0%) серед пацієнтів, які раніше отримували лікування з приводу ТБ. (*1*).

На ринку з'явився новий клас технологій, які можуть заповнити цю прогалину. Кілька виробників розробили автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот помірної складності (аТАНК-ПС) для виявлення ТБ та його стійкості до рифампіцину та ізоніазиду на високопродуктивних платформах для використання в лабораторіях. Тести, що належать до цього класу, є більш швидкими та менш складними у виконанні, ніж фенотипічне тестування на медикаментозну чутливість (ТМЧ) на основі бакпосіву та лінійний зонд-аналіз (ЛЗА). Їхньою перевагою є те, що вони значною мірою автоматизовані після етапу підготовки зразка. Автоматизовані ТАНК помірної складності можна використовувати в якості первинного тесту для виявлення ТБ та його стійкості до обох протитуберкульозних препаратів першого ряду одночасно (рифампіцин та ізоніазид). Вони забезпечують можливість для швидкого отримання точних результатів (що важливо для пацієнтів) та ефективності тестування, коли необхідно виконувати велику кількість тестів щодня (що важливо для програм). Отже, ці технології підходять для територій з високою щільністю населення та системами швидкого направлення зразків для дослідження.

**Таблиця 2.1.2.1 Критерії класу для аТАНК-ПС**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Призначення** |  | **Виявлення ТБ і стійкості до рифампіцину та ізоніазиду** |
| **Принцип дії** | | Проведення тесту ампліфікації нуклеїнових кислот |
| **Показник складності** | Реагенти | Реагенти доступні в стандартизованих наборах і можуть мати температурні вимоги для зберігання. Зразок додається автоматично або вручну в одноразовий герметичний контейнер для тестування. |
| Навички | | Середній рівень технічної підготовки (наприклад, кілька етапів роботи зі зразками або реактивами, може знадобитися точне піпетування, може виникнути потреба здійснення молекулярних робочих процесів) |
| Піпетування | | Один або кілька неточних або точних етапів піпетування, що вимагаються за процедурою |
| Процедура тестування | | Може вимагати кількох етапів обробки зразка перед перенесенням зразка в герметичний контейнер для автоматизованої обробки.  Автоматизоване або ручне виділення ДНК. Автоматизована ПЛР в реальному часі  Генерація результатів |
| **Тип представлення даних про результати тестування** | | Автоматично |
| **Заклад, в якому використовують тест** |  | Лабораторія (може виникнути необхідність наявності спеціальної інфраструктури) |

##### Рекомендація

|  |
| --- |
| **5. У людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу можна використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності при дослідженні зразків із дихальних шляхів для виявлення легеневого ТБ, а також стійкості до рифампіцину та ізоніазиду, замість бакпосіву та фенотипічної ТМЧ.**  *(Умовна рекомендація, середній ступінь достовірності доказів діагностичної точності)* |

Для цієї рекомендації слід розглянути кілька підгруп:

* + - * Рекомендація ґрунтується на доказових даних діагностичної точності при дослідженні зразків із дихальних шляхів дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ.
      * Рекомендація стосується людей, які живуть з ВІЛ (дослідження включали різну частку таких осіб); результати дослідження негативних зразків мазка були проаналізовані, але вони стосувалися лише виявлення ТБ, а не стійкості до рифампіцину та ізоніазиду, а стратифіковані за ВІЛ-статусом дані були недоступні.
      * Рекомендація застосовується до підлітків та дітей на основі узагальнення даних, отриманих від дорослих; підвищений коефіцієнт невизначених результатів можна спостерігати при олігобацилярному ТБ захворюванні у дітей.
      * В огляді не розглядали екстраполяцію отриманих результатів на людей з позалегеневим ТБ і тестування на зразках, що не містили мокротиння, оскільки дані про діагностичну точність технологій цього класу для зразків, що не містили мокротиння, були обмеженими.

##### Обґрунтування та докази

Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом ініціювала оновлення чинних настанов і замовила проведення систематичного огляду щодо використання автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду у людей з ознаками та симптомами ТБ.

Було сформульовано три запитання PICO, які лягли в основу для пошуку, вибірки та аналізу доказових даних:

1. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на зразках із дихальних шляхів у людей з ознаками та симптомами ТБ легень для виявлення легеневого ТБ, порівняно з бакпосівом?
2. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на зразках із дихальних шляхів у людей з ознаками та симптомами ТБ легень для виявлення стійкості до рифампіцину, порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі бакпосіву?
3. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на зразках із дихальних шляхів у людей з ознаками та симптомами ТБ легень для виявлення стійкості до ізоніазиду порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі бакпосіву?

Було проведено комплексний пошук відповідних цитат у таких базах даних: PubMed, Embase, BIOSIS, Web of Science, LILACS та Кокранівська база. Пошук обмежувався періодом з січня 2009 року по липень 2020 року. Також здійснювався пошук у списках літератури, що містилися у включених дослідженнях. Мовні обмеження не застосовувалися. Оскільки для обраних індексних тестів було мало досліджень, ми звернулися до компаній-розробників засобів діагностики для отримання звітів про їх внутрішню валідацію. Дослідження також були включені за допомогою публічного заклику ВООЗ про надання даних. Культуру мікобактерій використовували в якості еталонного стандарту для оцінки виявлення *Mtb*. Виявлення стійкості порівнювали з фенотипічним еталонним стандартом ТМЧ та комбінованим еталонним стандартом (який поєднує результати фенотипічних та генотипічних ТМЧ) у тих дослідженнях, під час яких проводили обидва тести.

Були виконані метааналізи методом двовимірних випадкових ефектів з використанням програмного забезпечення Stata для отримання об'єднаних оцінок чутливості та специфічності з 95% ДІ для стійкості до рифампіцину, стійкості до ізоніазиду, а також виявлення мікобактерій туберкульозу. Там, де була лише обмежена кількість досліджень, проводили описовий аналіз.

Для метааналізу, спочатку виконували метааналіз досліджень окремо для кожного тесту. Потім результати дослідження по всім тестам були використані для отримання об'єднаної оцінки для всіх технологій.

Щоб вирішити, чи дасть об'єднання всіх тестів значущі оцінки, були розроблені різні критерії для об'єднання, які були узгоджені складом членів ГРН перед їх застосуванням. Також здійснювали оцінювання та візуалізацію даних, використовуючи метод прямого порівняння тестів з Xpert® MTB/RIF або з будь-яким іншим тестом, рекомендованим ВООЗ.

Для відповіді на запитання PICO, дані по всім індексним платформам були об'єднані лише в тому випадку, якщо вони відповідали попереднім умовам, наведеним у **Таблиці 2.1.2.2**, і задовільняли Умову 1, або Умову 2.

###### Таблиця 2.1.2.2 Критерії для об'єднання досліджень стосовно автоматизованих ТАНК помірної складності

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Параметри** | **Чутливість** | **Специфічність** |
| Попередні умови | ТБ з позитивним результатом бакпосіву - кількість досліджень ≥50 | ТБ з негативним результатом бакпосіву - кількість досліджень ≥100 |
| Умова 1 (об’єднання на основі клінічних даних) | Об'єднана оцінка одного тесту знаходиться в межах ±5% від загальної об'єднаної оцінки | Об'єднана оцінка одного тесту знаходиться в межах ±2% від загальної об'єднаної оцінки |
| Умова 2 (об’єднання на основі статистичних даних) | Об'єднана оцінка для одного тесту знаходиться в межах 95% ДІ від загальної об'єднаної оцінки  ТА  Об'єднана оцінка для одного тесту знаходиться в межах ±10% від загальної об'єднаної оцінки | Об'єднана оцінка для одного тесту знаходиться в межах 95% ДІ від загальної об'єднаної оцінки  ТА  Об'єднана оцінка для одного тесту знаходиться в межах ±5% від загальної об'єднаної оцінки |

ДІ: довірчий інтервал; ТАНК: тест ампліфікації нуклеїнових кислот; ТБ: туберкульоз.

Синтез даних був структурований навколо трьох попередньо визначених запитань PICO, як зазначено нижче. Три веб-додатки8 містять наступну додаткову інформацію:

* детальну інформацію про дослідження, включені до поточного аналізу (**Веб-додаток 1.3:** *Автоматизовані ТАНК помірної складності*;
* резюме результатів та деталі оцінки якості доказів (**Веб-додаток 2.3:** *Автоматизовані ТАНК помірної складності*); та
* короткий виклад рішень особового складу ГРН (**Веб-додаток 3.3:** *Автоматизовані ТАНК помірної складності*).

8 Повний список веб-додатків наведено на стор. 172–173.

###### Запитання PICO 1: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на зразках із дихальних шляхів у людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ для виявлення ТБ легень порівняно з методом бакпосіву?

Загалом під час проведення 29 досліджень, які включали тестування 13 852 зразків, надали дані для оцінки виявлення ТБ за допомогою п'яти індексних тестів (**Рис. 2.1.2.1**). З цих 29 досліджень: у 12 дослідженнях використовували тест Abbott RealTime MTB, у шести - тест FluoroType MTB, у чотирьох - тест FluoroType MTBDR, у п'яти - тест BD MAX і у двох - тест cobas MTB. Для виявлення ТБ еталонним стандартом для кожного з цих досліджень був бакпосів мікобактерій.

Із 29 досліджень - 16 (55%) мали високий або неясний ризик систематичної похибки, оскільки під час цих досліджень проводили тестування зразків перед включенням до дослідження, використовували вибірку за принципом зручності або не повідомлялося про метод відбору учасників. Таким чином, докази були знижені на один рівень через ризики систематичної похибки. Загалом, ступінь достовірності доказів був помірним щодо чутливості та високим щодо специфічності.

###### Рис. 2.1.2.1 Лісова діаграма включених досліджень щодо виявлення ТБ з використанням бакпосіву в якості еталонного стандарту

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

**Дослідження**



ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

Загальна чутливість у цих 29 дослідженнях коливалася від 79% до 100%, а специфічність - від 60% до 100%. **Об’єднана чутливість становила 93,0% (95% ДІ: 90,9–94,7%), а об’єднана специфічність становила 97,7% (95% ДІ: 95,6–98,8%).**

###### Запитання PICO 2: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на зразках із дихальних шляхів у людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ для виявлення стійкості до рифампіцину, порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі бакпосіву?

Загалом 18 досліджень (2874 зразки) надали дані по тестуванню стійкості до рифампіцину з використанням автоматизованих ТАНК помірної складності (**рис. 2.1.2.2**). Із цих 18 досліджень дев'ять були проведені з використанням тесту Abbott RealTime RIF/INH, три - з використанням тесту FluoroType MTBDR, чотири - з використанням тесту BD MAX і два - з використанням тесту cobas RIF/INH. Еталонним стандартом для кожного з цих досліджень для виявлення стійкості до лікарських засобів був фенотиповий ТМЧ з використанням комбінованого еталонного стандарту, що включав як фенотиповий ТМЧ, так і результати секвенування.

Вісім (44%) із 18 досліджень мали високий або неясний ризик систематичної похибки, оскільки під час їх проведення не повідомлялося про відбір учасників або тестування зразків перед включенням у дослідження.

###### Рис. 2.1.2.2 Лісова діаграма включених досліджень для виявлення стійкості до рифампіцину з використанням фенотипічного ТМЧ в якості еталонного стандарту

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**



ДІ: довірчий інтервал; ТМЧ: тест на медикаментозну чутливість; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат; Not estimable: не підлягає оцінці.

Загальна чутливість у цих 18 дослідженнях коливалася від 88% до 100%, а специфічність - від 98% до 100%. **Об’єднана чутливість становила 96,7% (95% ДІ: 93,1–98,4%), а об’єднана специфічність становила 98,9% (95% ДІ: 97,5–99,5%).**

При визначенні стійкості до рифампіцину за можливості отримували результати генетичного секвенування (генотипічний ТМЧ), а також було розроблено комбінований еталонний стандарт, який поєднував результати фенотипічного та генотипічного ТМЧ. Для виявлення стійкості до рифампіцину точність діагностичного автоматизованого тесту на ампліфікацію нуклеїнових кислот помірної складності була подібною до показників фенотипічного ТМЧ та комбінованого еталонного стандарту.

###### Запитання PICO 3: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на зразках із дихальних шляхів у людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ для виявлення стійкості до ізоніазиду порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі бакпосіву?

Загалом 18 досліджень (1758 зразки) надали дані для тестування стійкості до ізоніазиду з використанням автоматизованих ТАНК помірної складності (**Рис. 2.1.2.3**). Із цих 18 досліджень: e дев'яти використовували тест Abbott RealTime RIF/INH, у трьох - тест FluoroType MTBDR, у чотирьох - тест BD MAX і у двох - тест cobas MTB-RIF/INH. Еталонним стандартом для кожного з цих досліджень для виявлення стійкості був фенотиповий ТМЧ, а також комбінований еталонний стандарт, що включав як результати фенотипічногоТМЧ, так і секвенування.

Вісім (44%) із 18 досліджень мали високий або неясний ризик систематичної похибки, оскільки не було вказано про відбір учасників, або на включених зразках не було проведено попереднього тестування.

###### Рис. 2.1.2.3 Лісова діаграма включених досліджень для виявлення стійкості до ізоніазиду за допомогою фенотипічного ТМЧ в якості еталонного стандарту



**Дослідження TP FP FN TN Риф-стійкість, % Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

ДІ: довірчий інтервал; ТМЧ: тест на медикаментозну чутливість; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; RIF: рифампіцин; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

Загальна чутливість тесту на визначення стійкості до ізоніазиду в цих 18 дослідженнях становила від 58% до 100%, а специфічність - від 94% до 100%. Об'єднана чутливість становила 86,4% (95% ДІ: 82,1-89,8%), а об'єднана специфічність - 99,8% (95% ДІ: 98,3-99,8%).

При визначенні стійкості до ізоніазиду, де це було можливо, були отримані результати генетичного секвенування (генотипічна ТМЧ), а також було розроблено комбінований еталонний стандарт, який об'єднував результати фенотипічної та генотипічної ТМЧ. Для виявлення стійкості до ізоніазиду діагностична точність фенотипічного ТМЧ була аналогічна точності при використанні комбінованого еталонного стандарту.

##### Аналіз ефективності витрат

Цей розділ відповідає на таке додаткове запитання:

Якою є порівняльна вартість, доступність та економічна ефективність впровадження автоматизованих ТАНК помірної складності?

Було проведено систематичний огляд, зосереджений на економічних оцінках автоматизованих ТАНК помірної складності. У чотирьох онлайн-базах даних (Embase, Medline, Web of Science та Scopus) було проведено пошук нових досліджень, опублікованих у період з 1 січня 2010 року по 17 вересня 2020 року. Цитування всіх статей, настанов та оглядів, що відповідали критеріям включення, було проаналізовано для пошуку додаткових досліджень. Також провели опитування експертів та виробників тестів для виявлення будь-яких додаткових неопублікованих досліджень.

Метою огляду було узагальнення поточних економічних даних і подальше розуміння вартості, ефективності витрат і доступності автоматизованих ТАНК помірної складності.

Кілька комерційно доступних на ринку тестів були включені в якості прийнятних тестів до категорії автоматизованих ТАНК помірної складності; однак не було виявлено жодних опублікованих досліджень, які б оцінювали вартість або ефективність витрат будь-якого з цих тестів. Було виявлено одне неопубліковане дослідження, в якому порівнювали наявні дані про два методи з класу автоматизованих ТАНК помірної складності, і опис даних цього дослідження представлено нижче.

Неопубліковані дані з FIND були надані шляхом прямої комунікації. У цьому дослідженні, присвяченому виключно оцінці витрат, використовували дослідження часу і руху в поєднанні з підходом «знизу - вгору», що ґрунтувався на інгредієнтах, для оцінки вартості одиниці тесту для двох обраних технологій.9 Дослідження часу та руху були проведені в референс-лабораторії в Південній Африці. Було зроблено кілька важливих спрощуючих припущень, які можуть обмежити узагальнення результатів; наприклад, 50% лабораторних операцій присвячено ТБ, мінімальна добова пропускна здатність становила 24 зразки або еквівалент одного запуску BD MAX (24 тести/запуск), вартість обладнання фіксована на рівні 100 000 доларів США для обох платформ, щорічні витрати на технічне обслуговування становили 5%, стандартна дисконтна ставка - 3%, а очікуваний термін експлуатації - 10 років.

Додаткові аналітичні огляди літератури, проведені з метою пошуку економічних даних з використанням подібних платформ у сферах, не пов’язаних із туберкульозом, виявив три додаткові дослідження щодо ВІЛ та вірусу гепатиту С (ВГС) з обмеженими даними про вартість: одне (*5*) з використанням Abbott RealTime стосовно ВІЛ і два стосовно ВГС (*6,7*). Дані були обмежені вартістю за одиницю набору для тестування та не підлягали перенесенню на вартість тестового набору для проведення дослідження зразків, які розглядаються в цьому огляді.

*Наскільки великими є потреби в ресурсах (затрати)?*

Доступна вартість за одиницю тесту для двох автоматизованих ТАНК помірної складності становила від 18,52 дол. США (13,79-40,70 дол.США) та 15,37 (9,61-37,40) дол. США, причому в одному дослідженні повідомлялося про нижчу вартість набору для тестування, але вищі операційні витрати, пов'язані з часом обробки у лабораторії. Витрати на обладнання були вагомим фактором, що вплинув на різницю в цінах, і вони будуть варіюватися залежно від мережі лабораторій та їхньої діяльності. Якщо обладнання можна оптимально розмістити або мультиплексувати для забезпечення високого обсягу тестування, вартість одного тесту можна звести до мінімуму.

При однофакторному аналізі чутливості річні обсяги тестування коливалися від менш ніж 5000 тестів на рік до понад 25 000 тестів на рік. Вартість одного тесту була дуже чутливою до обсягу тестування, коли проводилося менше 5000 тестів на рік; однак, вартість за одиницю тесту починає стабілізуватися в діапазоні від 5000 до 10 000 тестів на рік, а більше 10 000 тестів на рік оцінка вартості за одиницю тесту була надійною. Коли обладнання можна мультиплексувати і використовувати на повну потужність, вартість одного тесту можна мінімізувати.

9 Дані були люб'язно надані H.Sohn та W.Stevens з Фонду з розробки інноваційних нових діагностичних засобів [FIND] (неопубліковані дані).

*Якою є достовірність доказових даних щодо потреб у ресурсах (витрат)?*

Наявні дані про вартість одного тесту не були опубліковані, але включали накладні витрати, витрати на обладнання, утримання будівлі, персоналу та витратні матеріали; однак, повна оцінка якості дослідження не була можливою. Вартість тесту варіюється залежно від обсягу тестування та лабораторних операцій. Існує обмежена кількість доказів для оцінки значної варіативності між сайтами, країнами та підходами до впровадження.

*Ефективність витрат при наданні інтервенції свідчить на користь інтервенції ям на користь порівняння?*

Не було виявлено жодного дослідження, що оцінює ефективність витрат для будь-якого автоматизованого NAAT середньої складності, і екстраполяція не була доречною, враховуючи відмінності в стандарті догляду, каскадах догляду та пов'язаних з цим витратах, умовах експлуатації, обсягів тестування та точності діагностики. Міркування щодо впровадження (наприклад, місце проведення тесту, лабораторна мережа і здатність програми швидко розпочати лікування), ймовірно, впливатимуть на вартість за одиницю тесту та ефективність витрат. Необхідно здійснювати економічне моделювання в різних умовах, щоб зрозуміти діапазон профілів економічної ефективності автоматизованих ТАНК помірної складності і те, як вони, ймовірно, будуть змінюватися при різних операційних критеріях.

Додаткові відомості стосовно синтезу та аналізу економічних доказів наведено у **веб-додатку B.12:** *Систематичний огляд літератури стосовно економічних доказів використання ТАНК для виявлення ТБ і ЛС-ТБ у дорослих і дітей*.

##### Точка зору користувача

У цьому розділі надано відповіді на такі запитання стосовно **поглядів і точки зору ключових інформантів щодо використання автоматизованих ТАНК помірної складності**:

* Чи існує суттєва невизначеність або мінливість стосовно того, наскільки кінцеві користувачі цінують основні результати?
* Яким буде вплив на справедливість щодо здоров'я?
* Чи прийнятна інтервенція для ключових зацікавлених сторін?
* Чи можлива реалізація інтервенції?

Точка зору користувачів щодо цінності, реалізації, зручності та простоти використання, а також прийнятності діагностичних методів є важливою при впровадженні таких технологій. Якщо не враховувати погляди лабораторного персоналу, клініцистів, пацієнтів і персоналу програми боротьби з ТБ, є ризик того, що технології можуть виявитися недоступними та недовикористаними для тих, кому вони призначені.

Щоб відповісти на запитання, пов’язані з точкою зору користувача, було вжито дві активності:

* У період з липня по листопад 2020 року було проведено систематичний огляд доказових даних стосовно точок зору та досвіду використання тестів ампліфікації нуклеїнових кислот для виявлення TБ і стійкості TБ до лікарських засобів (автоматизовані аналізи помірної та низької складності, а також аналізи високої складності на основі гібридизації).
* У період із жовтня по листопад 2020 року в Індії, Молдові та Південній Африці було проведено 14 напів структурованих інтерв’ю з клініцистами, керівниками програм, персоналом лабораторії та захисниками прав пацієнтів.

Результати цих активностей обговорюються нижче.

##### Систематичний огляд

Загалом було виявлено 27 досліджень, які відповідали критеріям включення, 21 з яких було відібрано для включення в аналіз. Усі відібрані дослідження були опубліковані в період 2012-2020 рр. Із 21 включеного дослідження 18 проводили в країнах з високим тягарем туберкульозу: шість - в Індії, чотири - в Південній Африці, по два - в Кенії та Уганді та по одному - в Бразилії, Камбоджі, М’янмі та В’єтнамі. Одне дослідження охоплювало проєкти в дев’яти країнах (Бангладеш, Камбоджа, Демократична Республіка Конго, Кенія, Малаві, Молдова, Мозамбік, Непал і Пакистан). Крім того, було проведено по одному дослідженню в Есватіні, Монголії та Непалі. Усі дослідження були зосереджені на використанні тесту Xpert MTB/RIF, за винятком одного, під час якого увагу було приділено тесту Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra).

Короткий виклад основних характеристик досліджень, включених до цього огляду, представлено в таблиці характеристик дослідження у **веб-додатку B.13**: *Точки зору користувачів стосовно використання тестів ампліфікації нуклеїнових кислот для виявлення ТБ та ЛС-ТБ: результати синтезу якісних доказів: систематичний огляд*.

##### Інтерв’ю

Мета інтерв’ю полягала в тому, щоб зрозуміти досвід учасників щодо використання різних технологій (тобто тестів ампліфікації нуклеїнових кислот для виявлення ТБ та стійкості до туберкульозних препаратів), а також їхній загальний практичний досвід у сфері діагностики ТБ. Три країни – Індію, Молдову та Південну Африку – було обрано на підставі того, що вони входять до списку ВООЗ, який включає 30 країн із високим тягарем МЛС-ТБ (*1*), і що індексні тести певною мірою використовувалися в контексті досліджень у цих країнах. Через короткі часові рамки було проведено цільовий відбір учасників та контакт з ними здійснювали за принципом зручності шляхом особистих контактів та через колег.

Огляд учасників представлено в таблиці 2.1.2.3. Щоб приховати особу учасників дослідження, вони були закодовані за країною (Молдова [M], Індія [I] або Південна Африка [S]), професією (клініцист або лікар [M], захисник/представник пацієнтів [R], персонал лабораторії [L] або керівники програм [P]) і номером.

###### Таблиця 2.1.2.3 Загальні відомості про учасників для проведення інтерв’ю з кінцевими користувачами

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Молдова** | **Індія** | **Південна Африка** |
| **Лікар-клініцист або лікар** | 1 | 1 | 1 |
| **Захисник/представник пацієнта** | 1 | 1 | 1 |
| **Персонал лабораторії** | 2a | 5a | 2 |
| **Керівники програми** | 2a | 2 | 1 |

a Учасників опитували як групу.

Інтерв’ю проводили за допомогою Zoom, Skype або по телефону. Під час інтерв’ю обговорювалися наступні теми:

* сучасний підхід до діагностики ТБ, ТБ із множинною стійкістю туберкульозу (МЛС-ТБ) та ТБ з широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ), включаючи специфічні проблеми;
* досвід використання молекулярної діагностики ТБ та індексних тестів, зокрема, включаючи детальну інформацію про етапи, вжиті в процесі діагностики;
* досвід визначення критеріїв відповідності надання лікування та початку терапії, а також проблеми та переваги використання індексних тестів;
* загальний показник користі індексних тестів;
* доцільність впровадження індексних тестів;
* потенційний вплив індексних тестів на справедливість щодо здоров'я; та
* як потенційний вплив індексних тестів співвідноситься з поточним контекстом політики.

Було відзначено декілька важливих обмежень цього підходу. У кожній країні було опитано лише кілька учасників. Через використання Zoom, Skype або телефону для проведення інтерв’ю не було можливості провести тріангуляцію даних інтерв’ю з іншими доказами, які зазвичай збирають за допомогою етнографічних підходів (наприклад, багатократні інтерв’ю та неофіційні бесіди в одному закладі, спостереження або відвідування сайтів). Крім того, лише деякі з учасників мали особистий досвід виконання одного або всіх індексних тестів, а ті учасники, які мали практичні навички проведення тестів, використовували їх у дослідницьких умовах, а не в повсякденній роботі.

Конкретну інформацію про ці інтерв’ю наведено у **веб-додатку B.14**: *Точки зору користувачів стосовно тестів ампліфікації нуклеїнових кислот для виявлення туберкульозу та стійкості до протитуберкульозних препаратів: дослідження інтерв’ю*.

##### Результати огляду та інтерв'ю

Нижче наведено головні висновки систематичного огляду та інтерв'ю. Якщо інформація отримана з огляду, вказується рівень впевненості в синтезі якісних доказів (QES); якщо інформацію було отримано з інтерв’ю, це позначається як «Інтерв’ю».

Чи є суттєва невизначеність або мінливість у тому, наскільки кінцеві користувачі цінують основні результати?

* Пацієнти в умовах високого тягаря захворюваності на ТБ цінують:
  + отримання точного діагнозу і досягнення діагностичного завершення (нарешті є можливість дізнатися про те, «що зі мною не так»);
  + уникнення затримок проведення діагностики, оскільки вони посилюють наявні фінансові труднощі, емоційні та фізичні страждання та викликають у пацієнтів відчуття провини за зараження інших (особливо дітей);
  + наявність доступних закладів; і
  + зменшення витрат, пов’язаних з діагностикою (наприклад, витрати на проїзд, відсутність на роботі), як важливий результат діагностики.

*Синтез якісних доказів: помірна достовірність*

* Автоматизовані ТАНК помірної складності відповідають декільком уподобанням і цінностям клініцистів і лабораторного персоналу, оскільки вони:
  + є швидшими, ніж фенотиповий ТМЧ на основі бакпосіву (подібні до лінійного зонд-аналізу або тестів на основі картриджа);
  + мають перевагу в тому, що вони є автоматизованими (на відміну від лінійного зонд-аналізу);
  + надають додаткову клінічно значущу інформацію про стійкість до лікарських засобів, наприклад про високу стійкість на противагу низькій стійкості (на відміну від поточного картриджа Xpert MTB/RIF).

*Інтерв’ю*

Яким буде вплив на справедливість щодо здоров’я?

* Різноманітні фактори – наприклад, тривалі затримки діагностики, недостатнє використання діагностичних засобів, недостатня кількість закладів з діагностики ТБ на нижчих рівнях і занадто велика кількість обмежень щодо відповідності критеріям для проведення діагностики – ускладнюють доступ до швидкого та точного тестування та лікування, особливо для вразливих груп населення. *Синтез якісних доказів: висока достовірність.*
* Персонал і керівники висловили занепокоєння з приводу:
  + сталості фінансування та обслуговування;
  + виникнення складних конфліктів інтересів між донорами та виконавцями; та
  + стратегічного та справедливого використання ресурсів, що негативно впливає на створення справедливого доступу до діагностики за допомогою тестів на основі картриджів.

*Синтез якісних доказів: висока достовірність*.

* Доступ до чіткої та зрозумілої інформації для пацієнтів з ТБ про те, які методи діагностики ТБ доступні для них, та як інтерпретувати результати, є важливою складовою справедливості, а відсутність такого доступу представляє серйозну перешкоду для пацієнтів.

*Інтерв’ю*

* Нові варіанти лікування мають бути узгоджені з новою діагностикою. Важливо покращити доступ до лікування на основі нової діагностики, а також покращити доступ до діагностики для нових варіантів лікування.

*Інтерв’ю*

* Швидкість, з якою змінюються настанови ВООЗ, не відповідає швидкості, з якою національні програми багатьох країн здатні впроваджувати настанови. Це призводить до диференційованого доступу до нових методів діагностики та лікування туберкульозу:
  + між країнами (тобто між тими, які можуть і не можуть швидко йти в ногу зі швидко мінливим середовищем діагностики туберкульозу); та
  + в межах країн (тобто між пацієнтами, які можуть і не можуть дозволити собі звертатися за допомогою до приватних закладів системи охорони здоров’я, які краще обладнані для швидкого впровадження нових методів діагностики та політики). *Інтерв’ю*
* Встановлені проблеми щодо використання ТАНК для виявлення ТБ і ЛС-ТБ, а також накопичені затримки, ризикують поставити під загрозу додаткову цінність, визначену користувачами, що зрештою призведе до недостатнього використання таких тестів. Ці проблеми також ускладнюють доступ до швидкого та точного тестування та лікування, особливо для вразливих груп населення.

*Синтез якісних доказів: висока достовірність.*

Чи є прийнятною інтервенція для ключових зацікавлених сторін?

* Пацієнти можуть неохоче проходити тестування на ТБ або МЛС-ТБ з наступних причин:
  + прояв стигматизації, пов’язаної з МЛС-ТБ або перериванням лікування в минулому;
  + побоювання стосовно виникнення побічних ефектів;
  + нездатність розпізнавати симптоми;
  + неможливість виділяти мокротиння; та
  + проблеми, стосовно вартості тестування, відстанню та поїздками, пов’язані з (повторними) візитами до клініки.

*Синтез якісних доказів: висока достовірність.*

* Медичні працівники можуть неохоче проходити тестування на ТБ або МЛС-ТБ з наступних причин:
  + стигма, пов’язана з ТБ, і наслідки для пацієнтів;
  + страх заразитися туберкульозом;
  + прояв занепокоєння з боку керівників під час перекласифікації пацієнтів, які вже перебувають на лікуванні від туберкульозу і які виявилися неправильно класифікованими;
  + страх виникнення побічних ефектів у дітей внаслідок прийому лікарських препаратів; та
  + підвищення рівня обізнаності громади про прояви захворювання у дітей.

*Синтез якісних доказів: висока достовірність.*

* Стосовно прийнятності автоматизованих ТАНК помірної складності:
  + автоматизація цього класу методів, що враховує високий рівень робочого навантаження на персонал лабораторії, покращує їх прийнятність;
  + з точки зору фізичного розміру платформи та того, як вона вписується в лабораторний простір і робочий процес, - менший розмір може бути більш прийнятним; та
  + кількість зразків, які обробляються в системі, є прийнятною за умови, що платформа розміщена в лабораторії, яка отримує достатнє завантаження зразків для роботи системи.

*Інтерв’ю*

Чи можливо реалізувати інтервенцію?

* Можливість реалізації всіх діагностичних технологій ставить під сумнів, якщо на кожному етапі процесу виникає накопичення випадків затримки діагностики або має місце недостатнє використання цих методів (або те й інше), головним чином через фактори системи охорони здоров’я, такі як:
  + недотримання алгоритмів тестування, тестування на ТБ або МЛС-ТБ на пізній стадії процесу, емпіричне лікування, хибно негативні результати через технологічний збій, великі обсяги зразків і недостатня кількість персоналу, неналежне або запізніле транспортування зразків і якість зразків, неналежне або запізніле повідомлення про результати, затримки в плануванні візитів для подальшого спостереження та виклику пацієнтів, а також непослідовна реєстрація результатів;
  + відсутність достатніх ресурсів і технічного обслуговування (тобто відсутність запасів; ненадійна логістика; відсутність фінансування, електроенергії, приміщення, кондиціонерів і контейнерів для мокротиння; запилене середовище; а також затримка або відсутність можливості проведення локального ремонту);
  + неефективні або нечіткі робочі процеси та потоки пацієнтів (наприклад, неефективні організаційні процеси, слабкі зв’язки між надавачами послуг та неясні механізми здійснення подальшого спостереження або інформування про те, куди пацієнти мають звертатися); і
  + відсутність заснованих на даних та інклюзивних національних процесів впровадження.

*Синтез якісних доказів: висока достовірність.*

* Можливість реалізації автоматизованих ТАНК помірної складності також ускладнюється, зокрема з точки зору:
  + як і чи вписується платформа у фізичний простір лабораторії (враховуючи розмір столу та вагу платформи) і робочий процес зі зразками;
  + наявності неналежним чином функціонуючої системи транспортування зразків, що впливає на якість зразків; та
  + необхідності забезпечення того, щоб у клініцистів і співробітників лабораторії був час для ефективної комунікації щодо результатів діагностики, якщо платформа є централізованою, а також можливості розміщення лабораторії в достатній близькості до центру, щоб отримувати достатню кількість зразків для підтримки рентабельності обладнання для тестування.

*Інтерв’ю*

* Впровадження нової діагностики має супроводжуватися навчанням клініцистів, щоб допомогти їм інтерпретувати результати нових молекулярних тестів і зрозуміти, як ця інформація трансформується в процес швидкого та належного лікування пацієнтів. У минулому, з появою Xpert MTB/RIF, це було складним завданням.

*Синтез якісних доказів: висока достовірність та інтерв’ю*

* Впровадження нових діагностичних засобів слід супроводжувати настановами та алгоритмами, які сприятимуть комунікації між клініцистам і працівникам лабораторії, щоб вони могли обговорювати суперечливі результати та інтерпретувати лабораторні результати в контексті доступності лікарських препаратів, історії захворювання пацієнта та досягнення прогресу пацієнта в ході поточної схеми лікування.

*Інтерв’ю*

#### Міркування щодо реалізації

Під час впровадження автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду слід враховувати наступні фактори:

* місцеві епідеміологічні дані про поширеність стійкості мають визначати місцеві алгоритми тестування, тоді як передтестова ймовірність є важливою для клінічної інтерпретації результатів тестування;
* вартість тесту варіюється залежно від таких параметрів, як кількість зразків у партії та необхідний час персоналу для проведення дослідження; отже, слід провести локальну калькуляцію витрат;
* тести низької, помірної та високої складності характеризуються послідовним збільшенням потреб у технічній компетентності (кваліфікації та навичок) і робочого часу персоналу, що впливає на планування та бюджетування;
* при виборі надавача послуг слід враховувати доступність і своєчасність надання послуг з підтримки та обслуговування на місцевому рівні;
* акредитація лабораторії та дотримання надійної системи управління якістю (включно з відповідним контролем якості) мають вирішальне значення для забезпечення стійкої якості обслуговування та довіри;
* для забезпечення ефективного надання послуг і клінічного впливу необхідно передбачити проведення навчання як для лабораторного, так і для клінічного персоналу;
* заохочується використання рішень щодо підключення до технологічних систем для передачі результатів, щоб підвищити ефективність надання послуг і скоротити час до початку лікування;
* автоматизовані ТАНК помірної складності вже можуть використовуватися програмно для інших захворювань – наприклад, тяжкого гострого респіраторного синдрому, викликаного коронавірусом 2 (SARS-CoV2), ВІЛ та стійкості до протимікробних препаратів (AMR), – що потенційно може полегшити реалізацію тестування на ТБ на спільних платформах;
* впровадження автоматизованих ТАНК помірної складності вимагає наявності лабораторій з необхідною інфраструктурою, приміщеннями та ефективними системами направлення зразків;
* незважаючи на те, що це автоматизовані тести, для налаштування аналізів і виконання вимог до технічного обслуговування необхідно забезпечити наявність добре навченого кваліфікованого персоналу; та
* реалізація цих тестів має залежати від контексту; таким чином, необхідно враховувати проблеми доступу, особливо у віддалених районах, де можуть бути прийнятнішими менш централізовані технології, рекомендовані ВООЗ.

#### Пріоритети дослідження

Пріоритетними напрямами досліджень у сфері автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду є такі:

* діагностична точність у конкретних популяціях пацієнтів (наприклад, діти, люди, які живуть з ВІЛ, та пацієнти з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ) та при дослідженні зразків, відмінних від мокротиння;
* вплив діагностичних технологій на прийняття клінічних рішень і результати, важливі для пацієнтів (наприклад, лікування, смертність, час до діагностики та час до початку лікування) у всіх групах пацієнтів;
* вплив специфічних мутацій на результати лікування людей з ЛС-ТБ;
* використання, інтеграція та оптимізація діагностичних технологій у загальному ландшафті тестування та надання догляду, а також шляхів і алгоритмів діагностики;
* економічні дослідження, що оцінюють вартість, ефективність витрат і економічну вигоду різних діагностичних технологій;
* якісні дослідження для оцінки справедливості, прийнятності, можливості реалізації і цінності різних діагностичних технологій для кінцевого користувача;
* вплив результатів, що не дають підстав для прийняття дій (сумнівні, невизначені або недійсні результати), на точність діагностики та результати, важливі для пацієнтів;
* операційні дослідження переваг і недоліків окремих методів діагностики в межах класу автоматизованих ТАНК помірної складності;
* вплив автоматизованих ТАНК помірної складності на розвиток співпраці та інтеграції між програмами боротьби із захворюваннями; та
* потенційна корисність виявлення стійкості до *katG* для ідентифікації клонів МЛС-ТБ, які можуть бути пропущені, оскільки вони не мають мутації RRDR (наприклад, клон МЛС-ТБ Есватіні, який має як мутацію *katG* S315T, так і не-RRDR *rpoB* I491F).

### Тести для первинної діагностики ТБ без виявлення стійкості до лікарських засобів

Наразі з’явився новий клас ручних ТАНК низької складності (рТАНК-НС), які є альтернативою молекулярним рішенням і мають підвищену точність порівняно з мікроскопією мазка, а також мають дуже прості вимоги до інфраструктури, потужності та обладнання (наприклад, тепловий блок). рТАНК-НС можна виконувати на рівні мікроскопії, і наразі вони дешевші, ніж інші молекулярні тести. У сукупності ці характеристики корисні для тестування за наявності обмежених умовах. Однак, як і мікроскопія мазка, цей клас тестів не включає виявлення стійкості до рифампіцину, тому вимагається виконання контрольного тесту (при виявленні відхилень від норми під час проведення первинного аналізу) з додатковими рішеннями.

#### Ручні ТАНК низької складності для виявлення ТБ Опис класу тесту для діагностики ТБ

НОВЕ

Характерні особливості, наведені в таблиці 2.2.1.1, визначають клас ручних тестів ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності (рТАНК-НС).

**Таблиця 2.2.1.1 Критерії класу для рТАНК-НС**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Призначення** |  | **Виявлення ТБ** |
| **Принцип дії** | | Виконання тесту ампліфікації нуклеїнових кислот |
| **Показник складності** | Реагенти | Реагенти розміщуються в багаторазових герметичних контейнерах, які не вимагають особливих умов зберігання |
| Навички | | Базові технічні навички (наприклад, базове піпетування, точність не критична) |
| Піпетування | | Кілька етапів піпетування (максимум 10) від обробленого зразка до отримання результату |
| Процедура  тестування | | Не менше трьох окремих етапів:   * Етап обробки зразка перед перенесенням зразка в одноразовий герметичний контейнер * Виділення ДНК * Ампліфікація методом ПЛР * Візуалізація результатів |
| **Спосіб представлення даних про результати тесту** | | Автоматично або вручну |
| **Заклад, у яких використовують тест** | | Базова лабораторія (не потребує спеціальної інфраструктури) |

ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; рТАНК-НС: ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; ПЛР: полімеразна ланцюгова реакція; ТБ: туберкульоз.

Єдиним продуктом, дані для якого відповідають критеріям ефективності на основі класу для рТАНК-НС, є набір Loopamp для виявлення МБТК (TB LAMP) (виробник «Eiken Chemical», Токіо, Японія) для легеневого ТБ.

Перед впровадженням цього діагностичного тесту необхідно отримати схвалення від національних регуляторних органів або інших відповідних органів. Неможливо провести екстраполяцію на інші тести специфічні для бренду, а будь-які нові технології в межах класу або нові індикатори для технології, що наразі включені до класу, повинні бути оцінені шляхом процедури прекваліфікації Глобальної програми ВООЗ із боротьби з ТБ, відповідно.

Публікація *операційного посібника ВООЗ з туберкульозу. Модуль 3: Діагностика* описує тести, включені в цей клас.

##### Рекомендації

|  |
| --- |
| **6. Для дорослих і підлітків з ознаками або симптомами ТБ або з позитивним результатом скринінгу на легеневий ТБ слід використовувати ручні ТАНК низької складності для дослідження зразків із дихальних шляхів в якості початкових діагностичних тестів на ТБ замість мікроскопії мазка або бакпосіву.**  *(Настійна рекомендація, високий ступінь достовірності доказів)* |

###### Примітки

* + - * Цю рекомендацію застосовують для всіх людей, які живуть з ВІЛ, із застереженням про низьку або помірну достовірність доказів. Проте, якщо це можливо, людям, які живуть з ВІЛ, рекомендується виконувати одночасне тестування за допомогою аТАНК-НС і лапоарабіноманнонового тесту бокового зсуву (LF-LAM для зразків сечі). Для отримання додаткової інформації див. Розділ 2.3.1.
      * Ця рекомендація була екстрапольована на дітей для використання зі зразками з дихальних шляхів (включаючи індуковане мокротиння та шлунковий аспірат) на основі узагальнення даних щодо дорослих та дуже обмежених даних щодо дітей, враховуючи труднощі збору зразків мокротиння у цієї популяції. Однак, за можливості, дітям рекомендується проводити одночасне тестування на зразках із дихальних шляхів та зразках калу за допомогою аТАНК-НС. Для отримання детальнішої інформації див. Розділ 2.3.2.
      * Дані про використання тесту на дитячих зразках калу були дуже обмеженими, а дані щодо використання аспіратів з носоглотки були відсутні. Тому рекомендація не була екстрапольована на ці типи зразків.
      * Рекомендацій щодо використання тестів для діагностики позалегеневого ТБ не надано через недостатню кількість даних.
      * Оскільки рТАНК-НС не дає результатів щодо стійкості до рифампіцину, всі позитивні діагностичні тести на ТБ потребують подальшого спостереження та направлення для виконання ТМЧ, як мінімум, для встановлення резистентності до рифампіцину.

##### Обґрунтування та доказові дані

ВООЗ/ГПТБ ініціювала оновлення попередніх рекомендацій та замовила проведення систематичного огляду використання рТАНК-НС (метод петльової ізотермічної ампліфікації (TB LAMP) на виявлення ТБ легень) для діагностики ТБ у людей з ознаками та симптомами ТБ або у тих, хто отримав позитивний результат скринінгу на туберкульоз.

##### Виявлення туберкульозу легень

Чи слід використовувати рТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів для діагностики ТБ легень у дорослих та підлітків з ознаками та симптомами ТБ або у тих, чий результат скринінгу на ТБ легень був позитивним, на противагу MRS?

У двадцяти шести дослідженнях (18 297 учасників) оцінювали точність діагностики, використовуючи зразки мокротиння та порівнюючи з MRS. Чутливість становила від 55% до 100%, а специфічність – від 70% до 100% (**Рис. 2.2.1.1**). Загальна чутливість становила 84,1% (95% ДІ: 78,3–88,6), а загальна специфічність – 96,1% (95% ДІ: 94,2–97,4). Достовірність доказів чутливості та специфічності була високою.

###### Рис. 2.2.1.1 Лісова діаграма чутливості та специфічності рТАНК-НС для виявлення ТБ легень у зразках із дихальних респіраторних зразках та MRS a

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

S tudy

Nakiyingi 2018

Spooner 2022 Nliwasa 2016 Xin 2023

Ou 2014

Reddy 2017

Ou 2016

Gelaw 2017 Pham 2018

Odeume 2021 Danfack 2024b Cheng 2020 Danfack 2018

Promsena 2022 Kim 2018

Gray 2016

Danfack 2023 Kaku 2016

Wang 2019 Ou 2019

Mitarai 2011 Yadav 2021

N'Guessan 2016 Wahid 2020

Bojang 2016 Yadav 2017

TP 46

32

26

141

265

119

322

21

292

99

141

128

171

5

56

331

110

60

91

376

107

10

144

42

97

69

FP 3

12

0

4

16

17

147

1

22

17

48

9

12

0

28

52

19

3

10

181

4

1

18

17

12

3

FN 37

24

14

59

110

45

108

7

91

30

33

29

36

1

11

61

20

10

11

44

12

1

13

0

0

0

TN 147

637

193

24

938

514

942

49

571

2490

736

333

290

2

193

1333

205

136

389

2519

36

23

294

39

119

381

S ens itivity (95% C I)

0.55 [0.44, 0.66]

0.57 [0.43, 0.70]

0.65 [0.48, 0.79]

0.70 [0.64, 0.77]

0.71 [0.66, 0.75]

0.73 [0.65, 0.79]

0.75 [0.71, 0.79]

0.75 [0.55, 0.89]

0.76 [0.72, 0.80]

0.77 [0.68, 0.84]

0.81 [0.74, 0.87]

0.82 [0.75, 0.87]

0.83 [0.77, 0.88]

0.83 [0.36, 1.00]

0.84 [0.73, 0.92]

0.84 [0.80, 0.88]

0.85 [0.77, 0.90]

0.86 [0.75, 0.93]

0.89 [0.82, 0.94]

0.90 [0.86, 0.92]

0.90 [0.83, 0.95]

0.91 [0.59, 1.00]

0.92 [0.86, 0.96]

1.00 [0.92, 1.00]

1.00 [0.96, 1.00]

1.00 [0.95, 1.00]

S pecificity (95% C I)

0.98 [0.94, 1.00]

0.98 [0.97, 0.99]

1.00 [0.98, 1.00]

0.86 [0.67, 0.96]

0.98 [0.97, 0.99]

0.97 [0.95, 0.98]

0.87 [0.84, 0.88]

0.98 [0.89, 1.00]

0.96 [0.94, 0.98]

0.99 [0.99, 1.00]

0.94 [0.92, 0.95]

0.97 [0.95, 0.99]

0.96 [0.93, 0.98]

1.00 [0.16, 1.00]

0.87 [0.82, 0.91]

0.96 [0.95, 0.97]

0.92 [0.87, 0.95]

0.98 [0.94, 1.00]

0.97 [0.95, 0.99]

0.93 [0.92, 0.94]

0.90 [0.76, 0.97]

0.96 [0.79, 1.00]

0.94 [0.91, 0.97]

0.70 [0.56, 0.81]

0.91 [0.85, 0.95]

0.99 [0.98, 1.00]

S ens itivity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

S pecificity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат ; рТАНК-НС: ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; TБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за зростанням чутливості.

##### Виявлення туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ

Чи слід використовувати рТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів для діагностики ТБ легень у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу, на противагу MRS?

У восьми дослідженнях (2991 учасник), включених до цього метааналізу, чутливість коливалася від 52% до 100%, а специфічність — від 27% до 100% (**Рис. 2.2.1.2**). Загальна чутливість становила 77,1% (95% ДІ: 60,8–87,9), а загальна специфічність — 95,9% (95% ДІ: 84,9–99,0). Достовірність доказів була низькою стосовно чутливості та помірною стосовно специфічності.

###### Рис. 2.2.1.2 Лісова діаграма чутливості та специфічності рТАНК-НС для виявлення ТБ легень у зразках із дихальних шляхів людей, які живуть з ВІЛ, та MRS a

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

S tudy

Nakiyingi 2018

Spooner 2022

Odeume 2021 Nliwasa 2016 Danfack 2023 Danfack 2024b N'Guessan 2016 Danfack 2018

TP 23

32

9

10

51

148

42

36

FP FN

2 21

12 24

3 6

0 5

17 13

53 37

8 3

0 0

TN 67

637

697

87

124

810

3

11

S ens itivity (95% C I)

0.52 [0.37, 0.68]

0.57 [0.43, 0.70]

0.60 [0.32, 0.84]

0.67 [0.38, 0.88]

0.80 [0.68, 0.89]

0.80 [0.74, 0.86]

0.93 [0.82, 0.99]

1.00 [0.90, 1.00]

S pecificity (95% C I)

0.97 [0.90, 1.00]

0.98 [0.97, 0.99]

1.00 [0.99, 1.00]

1.00 [0.96, 1.00]

0.88 [0.81, 0.93]

0.94 [0.92, 0.95]

0.27 [0.06, 0.61]

1.00 [0.72, 1.00]

S ens itivity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

S pecificity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; рТАНК-НС: ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за зростанням чутливості.

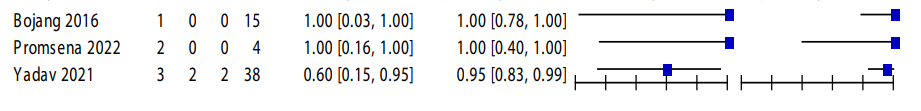
##### Виявлення туберкульозу у дітей

Чи слід використовувати рТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів для діагностики ТБ легень у дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу на противагу MRS?

У трьох дослідженнях (62 учасники, в тому числі вісім з ТБ легень) оцінювали точність рТАНК-НС для виявлення ТБ легень, використовуючи зразки з дихальних шляхів (мокротиння, БАЛ та трахеальний аспірат), та MRS (**Рис. 2.2.1.3**). Чутливість становила від 60% до 100%, а специфічність – від 95% до 100%. Достовірність доказів була дуже низькою як стосовно чутливості, так і стосовно специфічності.

###### Рис. 2.2.1.3 Лісова діаграма чутливості та специфічності рТАНК-НС для виявлення ТБ легень у зразках із дихальних шляхів та MRS a

S tudy



**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

TP FP

FN TN

S ens itivity (95% C I)

S pecificity (95% C I)

S ens itivity (95% C I) S pecificity (95% C I)

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; рТАНК-НС: ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

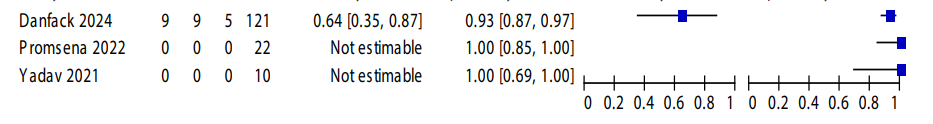
a Дослідження впорядковано за зростанням чутливості.

Чи слід використовувати рТАНК-НС на зразках шлункового аспірату для діагностики ТБ легень у дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу на противагу MRS?

Три дослідження (176 учасників, включаючи 14 осіб з ТБ легень) оцінювали точність рТАНК-НС для виявлення ТБ легень з використанням шлункового аспірату на противагу мікробіологічному еталонному стандарту (MRS) (**Рис. 2.2.1.4**). Чутливість не була оцінена для двох досліджень, а під час проведення третього дослідження становила 64%. Специфічність становила від 93% до 100%.

###### Рис. 2.2.1.4 Лісова діаграма чутливості та специфічності рТАНК-НС для виявлення ТБ легень у шлунковому аспіраті та MRSa

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**



Не підлягає оцінці

Не підлягає оцінці

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; рТАНК-НС: ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за зростанням чутливості.

Чи слід використовувати рТАНК-НС на зразках назофарингеального аспірату для діагностики ТБ легень у дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу на противагу мікробіологічному еталонному стандарту?

В одному дослідженні (144 учасники, в тому числі 12 осіб з ТБ легень) оцінювали точність рТАНК-НС для виявлення ТБ легень, використовуючи зразки назофарингеального аспірату на противагу мікробіологічному еталонному стандарту (**Рис. 2.2.1.5**). Чутливість становила 58%, а специфічність – 94%. Внаслідок обмеженості даних, не було надано рекомендації стосовно використання рТАНК-НС для дослідження зразків назофарингеального аспірату з метою виявлення ТБ легень.

###### Рис. 2.2.1.5 Лісова діаграма чутливості та специфічності рТАНК-НС для виявлення ТБ легень у зразках назофарингеального аспірату та MRSa

S tudy TP FP FN TN S ens itivity (95% C I) S pecificity (95% C I) S ens itivity (95% C I) S pecificity (95% C I) Danfack 2024 7 8 5 124 0.58 [0.28, 0.85] 0.94 [0.88, 0.97] 

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; рТАНК-НС: ручний тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a Дослідження впорядковано за зростанням чутливості.

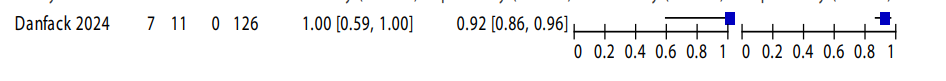
Чи слід використовувати рТАНК-НС на зразках калу для діагностики ТБ легень у дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу на противагу мікробіологічному еталонному стандарту?

В одному дослідженні (144 учасники, в тому числі 7 осіб з ТБ легень) оцінювали точність ручних ТАНК-НС для виявлення ТБ легень, використовуючи зразки калу, на противагу мікробіологічному еталонному стандарту (**Рис. 2.2.1.6**). Чутливість становила 100%, а специфічність – 92%. Достовірність доказів була дуже низькою для чутливості та помірною для специфічності. Через обмеженість даних не було надано рекомендації щодо використання ручних ТАНК-НС на зразках калу для виявлення легеневого ТБ.

###### Рис. 2.2.1.6 Лісова діаграма порівняння чутливості та специфічності рТАНК-НС для виявлення ТБ легень у зразках калу та мікробіологічного еталонного стандарту

S tudy TP FP FN TN S ens itivity (95% C I) S pecificity (95% C I) S ens itivity (95% C I) S pecificity (95% C I)

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**



ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; рТАНК-НС: ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

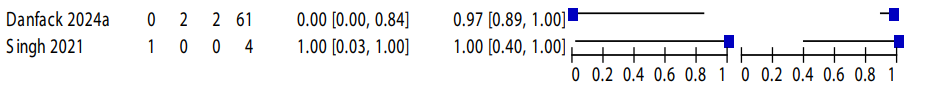
##### Виявлення туберкульозного менінгіту

Чи слід використовувати ручні ТАНК-НС на зразках спинномозкової рідини для діагностики туберкульозного менінгіту у дорослих та підлітків з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту на противагу мікробіологічному еталонному стандарту?

У двох дослідженнях (70 учасників, троє з яких мали туберкульозний менінгіт) оцінювали точність ручних ТАНК-НС для виявлення туберкульозного менінгіту, використовуючи СМР, та мікробіологічного еталонного стандарту (**Рис. 2.2.1.7**). Очікувана чутливість та специфічність становили 100% в одному дослідженні та 0% і 97% відповідно в іншому. Достовірність доказів була дуже низькою стосовно чутливості та низькою стосовно специфічності. Через обмеженість даних, не було надано рекомендації щодо використання ручних ТАНК-НС на зразках СМР для виявлення туберкульозного менінгіту.

###### Рис. 2.2.1.7 Лісова діаграми чутливості та специфічності рТАНК-НС для виявлення туберкульозного менінгіту в зразках спинномозкової рідини та мікробіологічного еталонного стандарту

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**



ДІ: довірчий інтервал; СМР: спинномозкова рідина; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; рТАНК-НС: ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

##### Виявлення позалегеневого туберкульозу

Чи слід використовувати рТАНК-НС на зразках тканини лімфатичних вузлів для діагностики ТБ лімфатичних вузлів у дорослих та підлітків з ознаками та симптомами ТБ лімфатичних вузлів на противагу мікробіологічному еталонному стандарту?

У трьох дослідженнях (95 учасників, в тому числі 35 осіб з ТБ) оцінювали точність рТАНК-НС для виявлення ТБ лімфатичних вузлів, використовуючи зразки тканини лімфатичних вузлів, отриманих шляхом біопсії, та мікробіологічного еталонного стандарту (**Рис. 2.2.1.8**). Розрахункова чутливість становила від 93% до 100%, а специфічність – від 88% до 100%. Загальна чутливість становила 94,3% (95% ДІ: 79,8–98,6), а загальна специфічність – 90,0% (95% ДІ: 79,5–95,4). Достовірність доказів була низькою як для чутливості, так і для специфічності. Через обмеженість даних, не було надано рекомендації щодо використання рТАНК-НС на зразках тканини лімфатичних вузлів для виявлення ТБ лімфатичних вузлів.

###### Рис. 2.2.1.8 Лісова діаграма чутливості та специфічності рТАНК-НС для виявлення ТБ лімфатичних вузлів у зразках тканини лімфатичних вузлів та MRS

Метод TB-LAMP (петльова ізотермічна ампліфікація на МБТК) для виявлення ТБ лімфатичних вузлів у зразках біопсії лімфатичних вузлів

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

S tudy

Danfack 2024a Promsena 2022 Singh 2021

TP FP

26 6

3 0

4 0

FN TN

2 42

0 5

0 7

S ens itivity (95% C I)

0.93 [0.76, 0.99]

1.00 [0.29, 1.00]

1.00 [0.40, 1.00]

S pec ific ity (95% C I)

0.88 [0.75, 0.95]

1.00 [0.48, 1.00]

1.00 [0.59, 1.00]

S ens itivity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

S pec ific ity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

Метод TВ-LAMP для виявлення ТБ лімфатичних вузлів в аспіраті лімфатичних вузлів

S tudy

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

TP FP

FN TN

S ens itivity (95% C I)

S pec ific ity (95% C I)

S ens itivity (95% C I)

S pec ific ity (95% C I)



Danfack 2024a 2 1 1 3 0.67 [0.09, 0.99] 0.75 [0.19, 0.99]

Метод TВ-LAMP для виявлення ТБ лімфатичних вузлів у зразках гною з лімфатичних вузлів

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

Danfack 2024a

0 2 0 5

Не підлягає оцінці

0.71 [0.29, 0.96]

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN; хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; рТАНК-НС: ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; LN: лімфатичний вузол; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TB-LAMP: молекулярний аналіз методом петльової ізотермічної ампліфікації для виявлення ТБ; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

Чи слід використовувати ручні ТАНК-НС на зразках плевральної рідини для діагностики плеврального ТБ у дорослих та підлітків з ознаками та симптомами плеврального ТБ на противагу MRS?

У двох дослідженнях (292 учасники, в тому числі 37 осіб з ТБ) оцінювали точність рТАНК-НС для виявлення плеврального ТБ, використовуючи зразки плевральної рідини та MRS (*Рис. 2.2.1.9*). Орієнтовна чутливість становила 48% та 75%, а орієнтовна специфічність – 89% та 96%. Через обмеженість даних не було надано рекомендації щодо використання рТАНК-НС на зразках плевральної рідини для виявлення плеврального ТБ.

###### Рис. 2.2.1.9 Лісова діаграма чутливості та специфічності рТАНК-НС для виявлення плеврального ТБ у зразках плевральної рідини та MRS

Аналіз TB-LAMP для виявлення плеврального ТБ в плевральній рідині

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

S tudy

Danfack 2024a Singh 2021

TP FP

14 8

6 3

FN TN

15 220

2 24

S ens itivity (95% C I)

0.48 [0.29, 0.67]

0.75 [0.35, 0.97]

S pecificity (95% C I)

0.96 [0.93, 0.98]

0.89 [0.71, 0.98]

S ens itivity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

S pecificity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN; хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; рТАНК-НС: ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TB-LAMP: молекулярний аналіз методом петльової ізотермічної ампліфікації для виявлення ТБ; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

Чи слід використовувати рТАНК-НС на зразках синовіальної рідини для діагностики ТБ кісток або суглобів у дорослих та підлітків з ознаками та симптомами ТБ кісток або суглобів на противагу мікробіологічному еталонному стандарту?

В одному дослідженні (п'ять учасників, в т.ч. один випадок ТБ) оцінювали точність рТАНК-НС для виявлення ТБ кісток або суглобів, використовуючи синовіальну рідину та MRS (**Рис. 2.2.1.10**). Розрахункова чутливість та специфічність становили 100%. Через обмеженість даних не було надано рекомендації щодо використання рТАНК-НС при дослідженні зразків синовіальної рідини для виявлення ТБ кісток або суглобів.

###### Рис. 2.2.1.10 Лісова діаграма чутливості та специфічності рТАНК-НС для виявлення ТБ кісток або суглобів у синовіальній рідині та MRS

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

S tudy

TP FP

FN TN

S ens itivity (95% C I)

S pecificity (95% C I)

S ens itivity (95% C I)

S pecificity (95% C I)

Danfack 2024a 1 0 0 4 1.00 [0.03, 1.00] 1.00 [0.40, 1.00] 

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; рТАНК-НС: ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

Чи слід використовувати ручні ТАНК-НС на зразках сечі для діагностики ТБ сечостатевих органів у дорослих та підлітків з ознаками та симптомами ТБ сечостатевих органів на противагу MRS?

В одному дослідженні (32 учасники, в тому числі 2 особи з ТБ) оцінювали точність рТАНК-НС для виявлення ТБ сечостатевих органів, використовуючи зразки сечі, та MRS (**Рис. 2.2.1.11**). Розрахункова чутливість та специфічність тесту становили 50% та 100% відповідно. Через обмеженість даних не було надано рекомендації щодо використання рТАНК-НС на зразках сечі для виявлення ТБ сечостатевих органів.

###### Рис. 2.2.1.11 Лісова діаграми чутливості та специфічності рТАНК-НС для виявлення ТБ сечостатевих органів при дослідженні зразків сечі та MRS

S tudy

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

TP FP

FN TN

S ens itivity (95% C I)

S pecificity (95% C I)

S ens itivity (95% C I)

S pecificity (95% C I)

Danfack 2024a 1 0 1 30 0.50 [0.01, 0.99 1.00 [0.88, 1.00] 

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; рТАНК-НС: ручний тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; ТБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

##### Аналіз ефективності витрат

У цьому розділі розглядається наступне додаткове питання:

Якими є порівняльні показники вартості, доступності та ефективності витрат впровадження рТАНК-НС?

Систематичний огляд, замовлений ВООЗ, мав на меті виявити, оцінити та узагальнити результати наявних економічних даних щодо рТАНК-НС, серед інших методів дослідження. Систематичний огляд забезпечив поглиблений аналіз фінансових наслідків та економічної ефективності впровадження TB-LAMP у різних країнах та закладах. За допомогою низки економічних аналізів, включаючи оцінки співвідношення «витрати-результати», «витрати-користь» та «витрати-доступність», це дослідження надає цінну інформацію про потенційну роль аналізу TB LAMP для діагностики туберкульозу.

Після видалення 638 повторюваних досліджень з тих, що були визначені під час початкового пошуку, залишилося 1990 унікальних досліджень. З них шість досліджень було включено до остаточного систематичного огляду. Були виключені дослідження, в яких: не брали участь люди з ТБ, використовували TB LAMP в якості діагностичної інтервенції, або які не містили даних про вартість. Із шести включених досліджень - в одному проводили аналіз співвідношення «витрати-результат», а у двох - аналіз співвідношення «витрати-доступність». У трьох інших дослідженнях оцінювали вартість аналізу TB LAMP.

Усі включені дослідження були проведені в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Зокрема, два дослідження були проведені в Таїланді, одне - в Малаві, по одному - в Малаві та В'єтнамі, а також по одному в Індії та Камеруні. Дослідження проводили в період між 2014 і 2021 рр. в різних медичних закладах, у таких як: амбулаторні відділення медичних центрів, периферійні лабораторії, лабораторії для розробки модифікованого тесту LAMP для виявлення ТБ, а також у в'язницях та поселеннях тимчасового утримання спецконтингенту (в’язнів) та біженців. В одному дослідженні використовували зразки мокротиння від людей з відомим статусом захворювання на ТБ, а в іншому — зразки, отримані шляхом тонкоголкової аспіраційної біопсії лімфатичних вузлів від ВІЛ-позитивних пацієнтів з позалегеневим туберкульозним лімфаденітом. В інших чотирьох дослідженнях використовували зразки мокротиння від людей з ймовірним туберкульозом.

За даними трьох досліджень, вартість одного тесту становила від 1 до 19 дол.США (всі значення в доларах США станом на 2024 р.). Під час проведення всіх цих досліджень використовували власні методики і не застосовували комерційно доступний тест TB LAMP. Проаналізовані дослідження виявили, що такі фактори, як сценарії дозування та більша потужність тесту, впливають на вартість одного тесту, причому вартість одного тесту знижується за певних сценаріїв. Обсяги тестування, місце проведення та операційні параметри також можуть впливати на вартість. Варто зазначити, що аналіз співвідношення «витрати-результат» позитивно оцінив тест TB LAMP з точки зору ефективності витрат порівняно з іншими діагностичними алгоритмами.

Результати аналізу співвідношення «витрати-корисність» свідчать про те, що ТВ LAMP з подальшим проведенням ТМЧ є не лише ефективним, але й економічно вигідним порівняно зі стандартним діагностичним підходом (тобто дослідження мазку, бакпосів і ТМЧ). Ці результати надають цінну інформацію для практикуючих лікарів та осіб з розробки політики у сфері оптимізації стратегій діагностики ТБ з урахуванням ефективності витрат.

А одному аналізі співвідношення «витрати-доступність», проведеному в периферійних лабораторіях Малаві та В'єтнаму, особливий акцент було зроблено на економічних аспектах впровадження TB LAMP та Xpert MTB/ RIF. Дослідження показало, що витрати на один тест для TB LAMP були нижчими, ніж для Xpert MTB/ RIF. Однак з точки потенційного фінансового тягаря, пов'язаного з широким впровадженням, було зроблено акцент на важливості оцінки ефективності витрат при формуванні стратегій діагностики. Детальніше див. **веб-додаток B.9**.

Проаналізовані дослідження мали певні обмеження, такі як відмінності в умовах, джерелах вибірки та тестів порівняння, що може вплинути на узагальненість результатів. Крім того, аналіз співвідношення «витрати-доступність» підкреслює фінансові наслідки загальнонаціонального впровадження, що свідчить про необхідність ретельного планування бюджету та розподілу коштів. Крім того, недавнє зниження ціни на TB LAMP Глобальним фондом для боротьби з ВІЛ/СНІДом (нова ціна - 6 дол.США) може вплинути на результати економічних оцінок, потенційно підвищуючи ефективність витрат і доступність впровадження TB LAMP в різних країнах.

Ці сукупні висновки свідчать про те, що TB LAMP є перспективним економічно ефективним та дієвим діагностичним інструментом для виявлення ТБ за умови інтеграції в ширші діагностичні алгоритми, особливо за умов обмежених ресурсів.

Більш детальну інформацію про економічну оцінку рТАНК-НС представлено у **веб-додатку B.9**.

##### Точка зору користувача

*У цьому розділі розглядається наступне запитання:*

Чи впливає впровадження рТАНК-НС на уподобання та цінності користувачів, його прийнятність, можливість реалізації, рівність та справедливість у наданні послуг пацієнтам та на права людини?

Результати досліджень, які були зосереджені на аТАНК-НС, значною мірою застосовні до рТАНК-НС, із застереженням з приводу дещо більш низької чутливості та відсутності можливості виявляти стійкість до рифампіцину.

Систематичний огляд якісних доказів застосування ТАНК-НС (**веб-додаток B.10**) не виявив жодного дослідження, присвяченого рТАНК-НС (за винятком того, що в кількох дослідженнях не було вказано тип ТАНК, на якому були зосереджені дослідження).

Однак окремі дані результатів дослідження, що передбачали проведення інтерв'ю, були зосереджені саме на ТВ-LAMP:

* У 2018 році Нігерія перейшла на використання аналізу TB-LAMP (разом з GeneXpert та Truenat). На час проведення інтерв'ю в Нігерії було 199 приладів для виконання TB-LAMP. Вони розміщені на сайтах, на яких доступна система GeneXpert, для зменшення робочого навантаження, так і в периферійних лабораторіях, де інфраструктура недостатня для розміщення системи GeneXpert. Позитивні результати TB-LAMP надсилають до найближчого закладу, в якому є система GeneXpert або Truenat для виконання ТМЧ.
* На Філіппінах, Національна програма боротьби з ТБ (НПТБ) рекомендує використовувати TB-LAMP як альтернативний тест для первинної діагностики ТБ в умовах обмеженого доступу до системи GeneXpert, де наразі покладаються на транспортування мокротиння кур’єрами (STRider). Було запущено процес апробації тестування методом TB-LAMP у 2019 р. (квітень-вересень) та 2020 р. (жовтень 2020 р.-лютий 2021 р.) у сільському медичному пункті, поліклініці та приватній лікарні, а також для масового скринінгу на ТБ у сільському медичному пункті. Під час пілотного впровадження тестували лише мокротиння за допомогою TB-LAMP, але не проводили тест на ТБ у групах ризику МЛС-ТБ, дітей та людей, які живуть з ВІЛ. За словами керівника лабораторії, на Філіппінах є близько шести чи семи апаратів для виконання TB-LAMP. Наразі вони не використовуються, але могли б, якби була надана підтримка у придбанні реактивів.

Відповідно до настанов Нігерії щодо використання ТВ-LAMP, з метою визначення пріоритетності сайтів для проведення тестування за допомогою ТВ-LAMP слід використовувати наступні критерії:

* заклади з високим рівнем робочого навантаження;
* заклади з існуючою молекулярною платформою або без неї;
* лабораторії, забезпечені достатнім простором та інфраструктурою;
* наявність кваліфікованого медичного лабораторного персоналу;
* достатня кількість медичного лабораторного персоналу; та
* наявність приміщення/обладнання (наприклад, холодильник) для зберігання лабораторного та матеріального-технічного забезпечення.

Уподобання та цінності користувача

Під час дослідження, яке передбачало проведення інтерв'ю стосовно використання TB- LAMP на сайтах у Нігерії та на Філіппінах, співробітники лабораторій та керівники програм висловили наступні погляди з цього питання:

* TB-LAMP з часом полегшує роботу в лабораторії завдяки знайомству з системою та тому, що вона звільняє робоче місце;
* порівняно з мікроскопією мазка мокротиння (SSM), система TB-LAMP є більш простою у використанні; та
* при безпосередньому порівнянні з системою Xpert Ultra, TB-LAMP є більш практичним та вимагає виконання більшої кількості етапів і часу для підготовки та обробки зразків.

###### Прийнятність

Прийнятність тесту, здається, дещо знижується, оскільки TB-LAMP не може перевіряти стійкість до рифампіцину та не має можливостей виконувати декілька команд одночасно (мультиплексування).

###### Можливість реалізації

У ході дослідження, яке передбачає проведення інтерв'ю щодо використання TB-LAMP, були отримані наступні узагальнені висновки. TB LAMP покращує доступ до діагностики ТБ для людей, яких за інших обставин могли би пропустити, оскільки цей тест можна виконувати в лабораторіях з обмеженою інфраструктурою; він має високу пропускну здатність; є більш точним, ніж аналіз SSM; та зменшує робоче навантаження на сайтах використання GeneXpert. Він дозволяє децентралізувати тестування, а отже, має можливості зниження катастрофічних витрат для пацієнтів. Однак рішення про впровадження TB-LAMP також приймаються з урахуванням інтересів донорів та інвестицій.

Загалом, TB-LAMP дозволяє персоналу виконувати більше тестів і швидше. Висока пропускна здатність приладу сприяє прийнятності та використанню таких тестів. Співробітники лабораторії в Нігерії отримують заохочення за кількість проведених тестів, що робить використання TB-LAMP ще більш привабливим. Ці стимули також сприяють швидкому реагуванню в разі необхідності технічного обслуговування або ремонту приладів.

Реалізація програми викликає менше занепокоєння, ніж у випадку з системою GeneXpert. Порівняно з впровадженням GeneXpert, програмні спеціалісти вважають, що TB-LAMP є більш доцільним для впровадження через менші вимоги до інфраструктури, рівня кваліфікації та технічного обслуговування. Як і у випадку з усіма ТАНК-НС, проблеми з кадрами та постачанням реагентів ускладнюють його використання. Вплив TB-LAMP на загальний час, необхідний для постановки діагнозу ЛС-ТБ, початку лікування МЛС-ТБ, а також на втрату контактів з пацієнтами для подальшого спостереження на сайтах, які не мають системи тестування Xpert Ultra, залежить від ефективності та надійності системи транспортування чи системи направлення зразків.

Детальніша інформація про якісну оцінку рТАНК-НС представлена у **веб-додатку B.10**.

##### Міркування щодо впровадження

* Діагностичні продукти в класах тестів низької складності повинні пройти прекваліфікацію ВООЗ або мають бути схвалені іншим регуляторним органом перед клінічним застосуванням.
* Виробники діагностичних тестів, керівники лабораторій та програм, а також особи, відповідальні за розробку політики, повинні бути ознайомлені з процесом попередньої кваліфікації ВООЗ щодо оцінки якості діагностики ТБ *in vitro*.
* Забезпечення достатнього обсягу зразків та їх якості є важливим чинником для отримання точних результатів.
* Безпечну утилізацію використаних витратних матеріалів для тестування необхідно планувати заздалегідь, щоб мінімізувати ризики для навколишнього середовища.

##### Моніторинг і оцінка

* Відстежувати частоту помилок та показники недійсних результатів тестування для рекомендованих наразі продуктів та нових продуктів, які будуть представлені в цьому класі.
* Моніторинг частки людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ, які не пройшли контрольне тестування на стійкість до рифампіцину або не мають доступу до подальшого виконання ТМЧ з плином часу.

##### Пріоритети дослідження

* Оцінити ефективність цього класу, використовуючи альтернативні типи зразків для дитячого ТБ (наприклад, аспірати зі шлунку та носоглотки, кал, індуковане мокротиння, БАЛ) та позалегеневого ТБ.
* Оцінити вплив тестування методом рТАНК-НС на важливі для пацієнта результати (вилікування, смертність, час до постановки діагнозу та час початку лікування).
* Оцінити вплив методів концентрації зразка (наприклад, центрифугування) та його об'єму на ефективність технологій рТАНК-НС, в тому числі для зразків, отриманих при позалегеневому ТБ.
* Оцінити вплив альтернативних типів зразків, які легше збирати, на додаткову точність і виявлення випадків.
* Розробити тест у цьому класі, який може виявляти стійкість ТБ до протитуберкульозних препаратів.
* Проаналізувати ефективність в польових умовах сучасних технологій, які використовуються в закладах з реалізації програми.
* Провести операційні дослідження, щоб переконатися в оптимальному використанні тестів у передбачених закладах.
* Оцінити різні класи тестів, у тому числі рТАНК-НС, щоб визначити, які класи або стратегії тестування забезпечують вищу діагностичну точність дослідження, ефективність витрат та вплив на рівність і справедливість у наданні послуг пацієнтам і їх прийнятність.
* Визначити покращений еталонний стандарт, який дозволяє точно встановлювати захворювання на ТБ у дітей, олігобацилярних зразках та людей, які не можуть виділяти мокротиння, оскільки чутливість усіх наявних методів діагностики є неоптимальною.
* Оцінити вплив на бюджет та економічну ефективність рТАНК-НС порівняно з іншими класами тестів.
* Розробити та застосовувати стандартизовані методи оцінки витрат та економічної ефективності для покращення порівнянності та обсягу економічних доказів.

### Одночасне використання різних тестів для первинної діагностики ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, та дітей

Існує значний тягар захворювання на ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, та дітей, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу (КНСРД). Люди, які живуть з ВІЛ, мають значно вищий ризик захворіти на ТБ через імуносупресію, а туберкульоз є основною причиною смертності серед цієї групи населення. Діти, особливо віком до п'яти років, мають високий ризик розвитку ТБ-інфекції у захворювання на ТБ та швидкого прогресування хвороби, а також часто мають широкий спектр респіраторних симптомів, що ускладнює діагностику та підвищує рівень захворюваності та смертності за відсутності своєчасного лікування. Боротьба з ТБ у цих групах ризику вимагає узгоджених зусиль, які враховують їхні унікальні клінічні прояви та потреби в проведенні діагностики.

Діагностика ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, та дітей є складним завданням, особливо через неспецифічні клінічні прояви та часто низьку або різну кількість мікобактерій у їхніх зразках, що знижує чутливість існуючих діагностичних тестів. Крім того, діти та люди, які живуть з ВІЛ, з глибокою імуносупресією можуть бути не в змозі надати зразки мокротиння і мати дисемінований ТБ, який складно підтвердити за допомогою лабораторних методів. Щоб частково вирішити цю проблему, ВООЗ рекомендує використовувати аналіз калу для лабораторного підтвердження ТБ у дітей, а також аналіз сечі для підтвердження ТБ у ЛЖВ. Однак навіть високочутливі тести для діагностики ТБ, такі як аТАНК-НС, можуть не виявити ТБ у цих групах. Тому існує потреба в удосконаленні підходів до діагностики для точного підтвердження ТБ у цих групах високого ризику з метою забезпечити раннє виявлення ТБ та ефективне його лікування.

Тести, в основі яких лежить виявлення антигену ліпоарабіноманнану (ЛАМ), є тестами на біомаркери, які можна використовувати для виявлення ТБ у зразках сечі на сайтах з надання медичної допомоги. Наявний на сьогоднішній день аналіз сечі на виявлення ЛАМ є швидким (<1 години для отримання результату), але має неоптимальну чутливість, і тому не підходить в якості загальних тестів для діагностики ТБ. Однак, на відміну від традиційних діагностичних методів, цей тест демонструє підвищену чутливість для діагностики ТБ у людей з ко-інфекцією ВІЛ. Передбачувана чутливість є ще вищою у пацієнтів з низькою кількістю CD4-клітин. Тест-смужка для дослідження сечі з використанням ліпоарабіноманнанового аналізу бокового зсуву (LF-LAM) - тест-смужки Abbott/Alere Determine TB LAM Ag (США), далі LF-LAM - на сьогоднішній день є єдиним комерційно доступним на ринку тестом на виявлення антигену ЛАМ у сечі.

Використання одночасного10 тестування різних типів зразків є перспективним підходом, який враховує бар'єри діагностичного тестування для ВІЛ-позитивних дорослих та підлітків, ВІЛ-позитивних дітей, а також дітей без ВІЛ або тих, чий ВІЛ-статус невідомий. Наприклад, тестування мокротиння та зразка калу під час одного візиту, коли це можливо, з використанням аТАНК-НС підвищує ймовірність виявлення ТБ у дітей, які можуть мати незначну кількість бактерій тільки в зразках із дихальних шляхів. Аналогічно, для людей, які живуть з ВІЛ, тестування мокротиння та сечі під час одного візиту, коли можливе виділення мокротиння, з використанням аТАНК-НС та LF-LAM підвищує ймовірність виявлення ТБ з отриманням швидкого результату на сайті надання медичної допомоги, а також забезпечує виявлення стійкості до рифампіцину. Такий підхід одночасного тестування ґрунтується на попередній рекомендації щодо використання аналізу LF-LAM серед ЛЖВ, які відповідають критеріям проведення тестування, в якій підкреслюється необхідність виконання рекомендованих ВООЗ швидких тестів на наявних зразках із дихальних шляхів для забезпечення загального доступу пацієнтів до послуг тестування на стійкість до лікарських засобів.

Впровадження діагностичного підходу, який включає одночасне тестування кількох зразків, може спростити процеси діагностики, скоротити маршрут пацієнта, а також підвищити рівень виявлення ТБ і покращити наслідки для здоров'я людей цих груп ризику. У той же час, неможливість зібрати один або кілька зразків під час першого візиту або відсутність одного з двох типів тестів не повинні затримувати дослідження наявних зразків і проведення тестів, а натомість ініціювати збір зразків і їх тестування якомога швидше.

Нижче наведено наступні три сценарії рекомендацій:

* виконання аТАНК-НС на зразку з дихальних шляхів та аналізу LF-LAM на зразку сечі серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ
* виконання аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та стула у дітей
* виконання аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та стула, а також LF-LAM на зразку сечі серед дітей, які живуть з ВІЛ

Ці рекомендації слід впроваджувати в рамках рекомендацій, пов’язаних з комплексною діагностикою та веденням осіб, які живуть з ВІЛ, та дітей.

10 Одночасне використання тестів: зразки беруть одночасно (коли це можливо), і дослідження проводиться за допомогою обох тестів. Позитивний результат будь-якого з них вважається позитивним результатом для комбінації.

##### Одночасне використання різних тестів у людей, які живуть з ВІЛ Рекомендації

НОВЕ

|  |
| --- |
| **7. Для дорослих та підлітків з ВІЛ, які мають ознаки або симптоми ТБ, мають позитивний результат скринінгу на ТБ, є тяжкохворими або мають прогресуючу форму ВІЛ-інфекції, в якості початкової стратегії діагностики ТБ слід використовувати одночасне тестування з використанням автоматизованих ТАНК низької складності на зразках з дихальних шляхів та аналізу LF-LAM на зразках сечі, а не тільки автоматизованих ТАНК низької складності на зразках із дихальних шляхів.**  *(Настійна рекомендація, низький ступінь достовірності доказів)* |

###### Примітки

* + - * Серйозне захворювання у людей, які живуть з ВІЛ, визначається на основі будь-якого з наступних симптомів: частота дихання ≥30 вдихів на хвилину, температура ≥39 °C, частота серцевих скорочень ≥120 ударів на хвилину або нездатність ходити без сторонньої допомоги.
* Прогресуюча стадія ВІЛ-інфекції визначається у людей, які живуть з ВІЛ і мають кількість клітин CD4 <200 клітин/мм3 або мають захворювання, визначене ВООЗ як СНІД 3/4 стадії.
  + - * Ця рекомендація щодо одночасного тестування замінює попередні рекомендації щодо використання LF-LAM для людей, які живуть з ВІЛ, та використання одного молекулярного тесту для діагностики ТБ у цій групі.
      * Ця рекомендація є настійною, незважаючи на низьку достовірність доказів, оскільки отримані дані свідчать про значні бажані ефекти (наприклад, швидка і точна діагностика ТБ у високоуразливої групи населення - людей, які живуть з ВІЛ, - у яких діагностика ТБ часто є складним завданням) порівняно з незначними небажаними ефектами (наприклад, негативними наслідками такої стратегії тестування).
      * Продукти аТАНК-НС, дані по яким відповідали критеріям ефективності на основі класу для цієї рекомендації, є тести Xpert MTB/RIF Ultra та Truenat MTB Plus. Дані щодо ефективності тестів Truenat MTB Plus та MTB-RIF Dx були доступні лише для тестування людей, які живуть з ВІЛ, без одночасного тестування за допомогою LF-LAM.

##### Обґрунтування та докази

У Кокранівському систематичному огляді (2016 рік) діагностичної точності LF-LAM чутливість збільшилася на 13% при поєднанні тестів LF-LAM і Xpert MTB/RIF на зразках мокротиння порівняно з одним лише тестом Xpert на зразку мокротиння, тоді як специфічність зменшилася на 4%. Однак результати базувалися лише на кількох дослідженнях, а аналіз обмежувався учасниками, здатними виділяти мокротиння.

##### Інкремента точність діагностики

У 2023 році ВООЗ замовила серію систематичних оглядів для оцінки інкрементної діагностичної точності11 при одночасному використанні двох різних тестів - аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та LF-LAM на сечі серед людей, які живуть з ВІЛ, або одного тесту для дослідження двох зразків (аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та калу) у дітей, або в якості альтернативного варіанту - використання аТАНК-НС для аналізу зразків із дихальних шляхів та калу разом з аналізом LF-LAM на зразках сечі серед дітей з ВІЛ-інфекцією.

11 Поступова зміна діагностичної точності при одночасному тестуванні кількох зразків порівняно з тестуванням окремих зразків.

Якою є інкрементна точність діагностики при одночасному використанні аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів і аналізу LF-LAM на зразках сечі для діагностики ТБ у дорослих і підлітків з ВІЛ та з підозрою на ТБ, порівняно з будь-яким із цих тестів окремо?

Із 31 дослідження, у 27 - оцінювали діагностичну точність тестів на противагу мікробіологічному еталонному стандарту (MRS), а у 23 - діагностичну точність тестів на противагу композитному еталонному стандарту (CRS), причому у 20 дослідженнях оцінювали точність тестів на виявлення ТБ порівняно з обома еталонними стандартами.

Загалом у 27 дослідженнях (12 651 учасник, у тому числі 2368 осіб [18,7%] з ТБ) порівнювали точність одночасного використання аТАНК-НС на зразках із респіраторних шляхів та аналізу LF-LAM на противагу кожному з тестів окремо, використовуючи MRS. Об'єднаний показник відмінностей в чутливості та специфічності між одночасним тестуванням та використанням лише аТАНК-НС становили 6,7% (95% довірчий інтервал [ДІ]: від 3,8 до 10,7; 95% довірчий інтервал [ДІ]: від 0,6 до 45,7; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,6 до 45,9) і -6,8% (95% ДІ: -9,5 до -4,7; 95% ДІ: -32,8 до -6,8) відповідно (Рис. 2.3.1.1). Достовірність доказів була низькою як для чутливості, так і для специфічності.

Загалом у 23 дослідженнях (11 109 учасників, у тому числі 3723 осіб [33,5%] з ТБ) порівнювали точність одночасного застосування аТАНК-НС і аналізу LF-LAM на противагу лише аТАНК-НС, використовуючи CRS. Об'єднані відмінності в чутливості та специфічності між одночасним тестуванням за допомогою двох аналізів та лише аТАНК-НС становили 16,0% (95% ДІ: від 10,7 до 22,9; 95% ДІ: від 2,3 до 60,3) та -3,5% (95% ДІ: від -6,6 до -1,7; 95% ДІ: від -47,2 до -0,1), відповідно (**Рис. 2.3.1.1**). Достовірність доказів була низькою для чутливості та дуже низькою для специфічності.

###### Рис. 2.3.1.1. Лісова діаграма об'єднаних відмінностей в чутливості та специфічності (усі дослідження разом) за допомогою індексного тесту: LF-LAM, аТАНК-НС та їх одночасне використання a

**Еталон MRS**

**CRS**

**Тест**

LF-LAM аТАНК-НС

Одночасно Відмінність

LF-LAM аТАНК-НС

Одночасно Відмінність

**К-кість**

12651

12651

12651

11109

11109

11109

**К-сть. (%) з ТБ**

2368 (18.7%)

2368 (18.7%)

2368 (18.7%)

3723 (33.5%)

3723 (33.5%)

3723 (33.5%)

**Зведені дані (95% CrI)**

39.1% (32.6 to 45.9)

68.0% (60.8 to 74.9)

77.5% (73.4 to 81.3)

6.7% (3.8 to 10.7)

38.6% (30.7 to 47.0)

46.8% (38.6 to 55.2)

67.6% (59.9 to 74.6)

16.0% (10.7 to 22.9)

**Зведені дані (95% CrI)**

91.9% (88.7 to 94.4)

96.7% (95.7 to 97.6)

89.4% (85.8 to 92.3)

-6.8% (-9.5 to -4.7)

96.3% (93.0 to 98.1)

99.9% (99.8 to 1)

96.2% (92.8 to 98.1)

-3.5% (-6.6 to -1.7)

0.00 0.25 0.50 0.75 1.00

**Чутливість**

0.00 0.25 0.50 0.75 1.00

**Специфічність**

CrI: інтервал достовірності; CRS: композитний еталонний стандарт; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий аналіз бокового зсуву на зразках сечі; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт.

a Ромби представляють об'єднану чутливість і специфічність, а чорна горизонтальна лінія - 95%-вий інтервал достовірності (CrI). Об'єднана різниця в чутливості та специфічності між одночасним тестуванням за допомогою двох аналізів і лише аТАНК-НС позначена лінією, що з'єднує два ромби. Ця об'єднана різниця може не відповідати різниці між об'єднаними оцінками точності одного тесту (див. веб-додаток B.8).

Окрім точності діагностики, оцінювали клінічні результати: смертність, час до постановки діагнозу та час до початку лікування. Дані щодо виліковності та втрат контакту з пацієнтом для подальшого спостереження не оцінювали через брак даних. Дані трьох досліджень показали, що інтервенція, яка включала проведення аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів і аналізу LF-LAM на зразках сечі у дорослих стаціонарних пацієнтів з ВІЛ асоціювалася з незначним зниженням 8-тижневої смертності (відношення ризиків: 0,93; 95%ДІ: 0,74-1,17). Скориговане відношення ризиків часу до постановки діагнозу у дорослих стаціонарних пацієнтів з ВІЛ становило 1,55 (95% ДІ: 1,29-1,87). Це означає, що учасники груп інтервенції (тобто ті, хто одночасно проходив тестування за допомогою аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та LF-LAM на зразках

сечі) мали в 1,55 рази більше шансів отримати діагноз ТБ протягом меншої кількості днів (відносне скорочення на 2 дні та 1 день до того ж дня), ніж учасники контрольної групи. Об'єднане відношення ризиків для дорослих стаціонарних пацієнтів з ВІЛ-інфекцією з діагнозом ТБ становило 1,56 (95% ДІ: 1,29-1,88), що вказує на те, що в групі надання інтервенції ризик діагностування ТБ (як мікробіологічно підтвердженого, так і клінічно діагностованого) був у 1,56 раза вищим порівняно з наданням стандартного лікування, яке включало лише дослідження зразків мокротиння за допомогою аТАНК-НС. Об'єднаний коефіцієнт ризиків для дорослих стаціонарних пацієнтів з ВІЛ з бактеріологічно підтвердженим діагнозом ТБ становив 3,06 (95% ДІ: 1,82-5,16), що вказує на те, що в групі інтервенції ризики мікробіологічного підтвердження діагнозу ТБ був утричі вищим порівняно зі стандартним лікуванням. Нарешті, об'єднане відношення ризиків для дорослих стаціонарних пацієнтів з ВІЛ, які отримували лікування від ТБ, становило 1,47 (95% ДІ: 1,25-1,73), що вказує на те, що в групі інтервенції ймовірність лікування ТБ була в 1,47 рази вищою порівняно зі стандартним лікуванням.

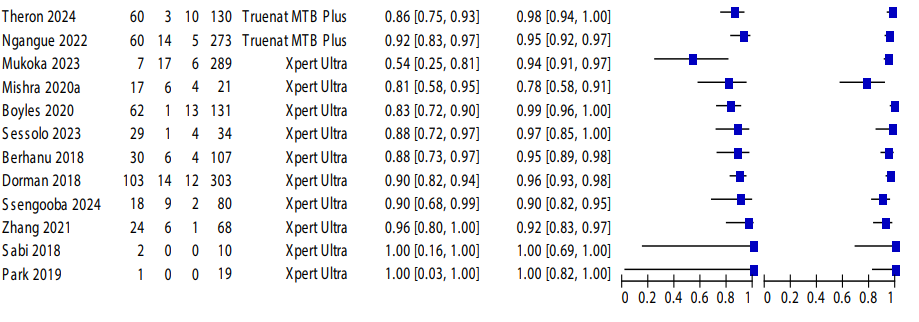
Тестування одного зразка, взятого у людей, які живуть з ВІЛ, порівняно з мікробіологічним еталонним стандартом (MRS)

*Чи слід використовувати аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів для діагностики ТБ легень у людей, які живуть з ВІЛ (дорослих та підлітків), з ознаками та симптомами ТБ або з позитивним результатом скринінгу на ТБ легень на противагу мікробіологічному еталонному стандарту?*

У під час проведення 12 досліджень (2016 учасників) оцінювали зразки мокротиння, взятих у людей, які живуть з ВІЛ (Рис. 2.3.1.2). Чутливість коливалася від 54% до 100%, а специфічність - від 78% до 100%. Сумарна чутливість (95% ДІ) становила 87,4% (від 83,8 до 90,3), а сумарна специфічність - 95,2% (від 92,7 до 96,9). Достовірність доказів як для чутливості, так і для специфічності була оцінена як «висока».

###### Рис. 2.3.1.2 Лісова діаграми чутливості та специфічності аТАНК-НС для виявлення ТБ легень у ЛЖВ з використанням мікробіологічного еталонного стандарту

**Дослідження TP FP FN TN Бренд тесту Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**



На діаграмі дослідження впорядковано за аналізом і рівнем чутливості (від низького до високого). FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат; ДІ: довірчий інтервал; ЛЖВ: люди, які живуть з ВІЛ.

Аналіз ефективності витрат

На сьогодні докази ефективності витрат одночасного тестування обмежені. Кілька досліджень оцінювали використання Xpert MTB/RIF з LF-LAM для діагностики ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ. Ці дослідження показали, що одночасне тестування, ймовірно, збільшує тривалість життя людей, які живуть з ВІЛ, і є економічно ефективним порівняно з використанням тільки Xpert MTB/RIF на зразках мокротиння. Фекуда та ін. оцінили ефективність витрат при одночасному використанні Xpert Ultra та LF-LAM серед людей, які живуть з ВІЛ, і дійшли висновку, що одночасне тестування є кращою

стратегією з токи зору ефективності затрат. Попередні аналізи ефективності витрат були зосереджені переважно на Xpert MTB/ RIF або Xpert Ultra, залишаючи прогалину в доказах щодо застосування інших технологій, які можуть відповідати критеріям класу тесту аТАНК-НС. Детальну інформацію про конкретні дослідження див. у **веб-додатку В.9**.

У рамках підготовки до зустрічі ГРН у травні 2024 року ВООЗ замовила дослідження для оцінки ефективності затрат на використання аТАНК-НС (включаючи Xpert Ultra, Truenat та інші нові аТАНК-НС, що перебувають на стадії розробки) для виявлення ТБ при одночасному їх застосуванні серед ЛЖВ та дітей, у тому числі дітей з ВІЛ, у двох різних країнах (Малаві та Філіппіни). Мета дослідження полягала в тому, щоб оцінити ефективність витрат при одночасному застосуванні аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та аналізу LF-LAM на зразках сечі для діагностики ТБ та виявлення стійкості до рифампіцину серед дорослих ЛЖВ з підозрою на ТБ, порівняно з використанням лише одного аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів.

При гіпотетичній моделі, когорта ЛЖВ з ознаки та симптоми ТБ проходила через систему аналізу прийняття рішень. У групі інтервенції діагностика ТБ включала одночасне використання аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та аналіз LF-LAM на зразках сечі, тоді як у групі порівняння використовували виключно аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів. Було розглянуто ймовірність можливості надання зразка із дихальних шляхів, і тестування проводили або одночасно на зразках із дихальних шляхів і сечі або тільки на зразках сечі. Як у групі інтервенції, так і в групі порівняння, учасники, яким не було поставлено діагноз за допомогою діагностичної стратегії, мали можливість пройти клінічну діагностику. Особи з бактеріологічно підтвердженим ТБ проходили ТМЧ до рифампіцину та розпочинали лікування чутливого до лікарських засобів ТБ або ЛС-ТБ, залежно від результату ТМЧ. Щодо всіх осіб, включно з тими, хто отримав хибнонегативний або хибнопозитивний результат діагностики, здійснювали спостереження протягом певного часу, щоб врахувати непотрібне лікування або додаткові випадки смертні через пропущені діагнози.

Результати економічної ефективності одночасного застосування аТАНК-НС разом з LF-LAM серед людей, які живуть з ВІЛ, при використанні в символічних умовах у Малаві та на Філіппінах наведені в Таблиці 2.3.1.1. У Малаві середня вартість проведення аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів становила 276 доларів США, а відповідний середній показник DALY - 2,44. При одночасному застосуванні з аналізом LF-LAM середня вартість тестування зросла до 298 доларів США, а середній показник DALY знизився до 1,93. Кінцева додаткова вартість за один DALY, якому вдалося запобігти, становила 42 долари США з 95%-вим діапазоном невизначеності (UR) - від 18 до 345 доларів США. Аналогічно, на Філіппінах вартість дослідження зразків із респіраторних шляхів за допомогою аТАНК-НС в середньому становила 220 доларів США, а середній показник DALY становив 2,78, тоді як одночасне застосування цього тесту з аналізом LF-LAM в середньому коштувало 238 доларів США, а середній показник DALY становив 2,13. Додаткові витрати на кожний DALY, якому вдалося запобігти, становили 28 доларів США (95%-вий діапазон невизначеності: 12-249).

###### Таблиця 2.3.1.1 Аналіз ефективності витрат при одночасному застосуванні аТАНК-НС та аналізу LF-LAM серед людей, які живуть з ВІЛ, у Малаві та на Філіппінах

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Країна** | **Стратегія діагностики** | **Вартість, в дол.США** | **Ефективність, DALYs** | **Інкрементний коефіцієнт ефективності витрат (95%-вий UR), в дол.США** |
| Малаві | аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів | 276 | 2.44 | Ref |
|  | аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та аналіз LF-LAM | 298 | 1.93 | 42 (18–345) |
| Філіппіни | аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів | 220 | 2.78 | Ref |
|  | аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та аналіз LF-LAM | 238 | 2.13 | 28 (12–249) |

DALY: рік життя з поправкою на непрацездатність; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; ICER: інкрементний коефіцієнт ефективності витрат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий аналіз бокового зсуву на зразку сечі; UR: діапазон невизначеності.

Більше інформації про аналіз ефективності витрат при одночасному використанні кількох типів тестів у людей, які живуть з ВІЛ, доступно у **веб-додатку B.9**.

##### Точка зору користувача

*У цьому розділі розглядається наступне питання:*

Чи впливає впровадження підходу одночасного тестування (використання аТАНК-НС + аналіз LF-LAM) на вподобання та цінності користувачів, рівність і справедливість у наданні послуг пацієнтам, прийнятність, можливість реалізації та на права людини?

ГРН оцінювала, чи одночасне тестування кількох зразків підвищить точність діагностики (тобто користь для пацієнтів або програми з точки зору виявлення більшої кількості людей з ТБ). Три запитання PICO стосувалися різних комбінацій одночасного тестування для конкретних груп, які стикаються з проблемами, пов'язаними з використанням лише зразків із респіраторних шляхів (діти та люди, які живуть з ВІЛ). Одне з питань стосувалося одночасного використання аТАНК-НС на зразку з дихальних шляхів та аналізу LF-LAM на зразку сечі для діагностики ТБ у людей, які живуть з ВІЛ.

Уподобання та цінності користувача

В якості важливих результатів діагностичного тесту люди в країнах з високим тягарем захворювання на ТБ цінують:

* отримання точного діагнозу та завершення діагностики (нарешті зрозуміти, «що зі мною не так»)
* уникнення затримок проведення діагностики, оскільки вони посилюють існуючі фінансові труднощі, емоційні та фізичні страждання і змушують людей відчувати провину за інфікування інших людей (особливо дітей);
* наявність доступних закладів; та
* зменшення витрат, пов'язаних з діагностикою (наприклад, витрати на проїзд, відсутність на роботі).

Більш детальну інформацію про результати, важливі для пацієнта, можна знайти у **веб-додатку B.10**.

###### Справедливість

У країнах, що брали участь в опитуванні, не практикували застосування одночасного тестування кількох зразків. Однак вважалося, що це покращує доступ до медичної допомоги шляхом мінімізації кількості повторних візитів і втрати контактів з пацієнтами для подальшого спостереження. На думку респондентів, які брали участь в інтерв'ю, використання зразків, які не містять мокротиння, має потенціал для покращення доступу до медичної допомоги, особливо за допомогою тесту, який можна проводити на всіх рівнях системи охорони здоров'я. Проблеми, пов'язані з отриманням достатньої кількості мокротиння та відповідної якості, добре задокументовані і можуть призвести до повторного тестування або хибних результатів тесту.

###### Прийнятність

На основі результатів дослідження, що передбачало проведення інтерв'ю, аналіз LF-LAM використовується непослідовно для людей, які живуть з ВІЛ, і лише для дуже хворих пацієнтів, які не можуть виробляти мокротиння. Наші результати узгоджуються з опублікованими літературними даними про аналіз LF-LAM.

Попередні дослідження точок зору користувачів стосовно використання аналізу LF-LAM показали, що ключові зацікавлені сторони загалом вважають його прийнятним завдяки швидкості циклу його виконання, простоті використання (відсутність необхідності в технічних знаннях), низькій потребі в технічному обслуговуванні обладнання або відсутності такої необхідності, а також тому, що отримання зразка сечі є більш доступною процедурою та менш стигматизованою, ніж забір мокротиння. Аналіз LF-LAM вважається особливо прийнятним для використання в поєднанні з іншими тестами та з точки зору клінічних міркувань. Оскільки чутливість LF-LAM особливо низька за низької предтестової ймовірності, учасники зазначили, що його не слід використовувати в якості окремого тесту, а краще використовувати в поєднанні з іншими тестами, і що результати повинні інтерпретуватися лікарем з урахуванням повного клінічного контексту, а не розглядатися окремо.

###### Можливість реалізації

Результати дослідження, що передбачали проведення інтерв'ю, показали, що переваги аналізу LF-LAM суттєво залежать від того, яким чином вирішуються деякі проблеми, пов'язані з його реалізацією.

* Для впровадження LF-LAM на сайтах тестування необхідно забезпечити наявність гігієнічних, безпечних та приватних санітарних приміщень з постачанням проточної води, але такі приміщення не завжди є у доступі, особливо в сільській місцевості. Потрібні інвестиції на утримання персоналу та забезпечення санітарних об’єктів.
* Не кожен може спонтанно продукувати або збирати зразки сечі. Це може статися, наприклад, коли пацієнт занадто хворий чи має стан сепсису, або потребує дослідження з допомогою катетера, оскільки збір зразків сечі з підгузків неможливий, або якщо в лікарні немає чистого, окремого місця для збору сечі.
* Видимість слабких результатів та їх інтерпретація можуть бути проблематичними. Всебічне навчання медичних працівників інтерпретації результатів тесту (включаючи обов'язкове використання еталонної карти зчитування, де це необхідно) має вирішальне значення для забезпечення точної інтерпретації результатів для прийняття клінічних дій.
* Потреба в результатах підрахунку кількості клітин CD4 з метою відбору людей для проходження тесту є проблематичною, оскільки ці результати не завжди доступні одразу. Щоб полегшити впровадження і принести користь ширшому колу осіб, слід розглянути можливість виключення підрахунку кількості клітин CD4 в якості критерію проведення тесту для людей, які живуть з ВІЛ.
* В умовах лікарні, тестування біля ліжка може порушити конфіденційність пацієнта.
* Результати необхідно фіксувати стандартним способом, щоб дані потрапляли до систем звітування закладу та НПТ.
* Необхідно впровадити схеми забезпечення якості, а також забезпечити доступ до зовнішнього контролю якості, щоб гарантувати контроль якості тестів та процесів тестування.

Одночасне тестування слід розглядати як більш ефективний спосіб роботи (тобто тестування двох зразків одночасно під час одного візиту, замість тестування одного зразка під час кожного з двох окремих візитів), який також дозволяє розширити доступ до послуг і знизити витрати для пацієнтів. За словами керівника лабораторії, така постановка задачі свідчить про те, що користь переважає додаткове навантаження і потенційно призводять до зменшення обсягу роботи в довгостроковій перспективі, буде мати вирішальне значення для того, щоб одночасне тестування не сприймалося як додаткова робота для вже і без того перевантажених роботою медичних працівників (див. **веб-додаток B.10**).

Попередньо зроблені інвестиції в передові технології, уподобання донорів, обмеженість мислення представників систем охорони здоров'я та непотрібна конкуренція між виробниками - все це створює проблеми для прийняття політики та впровадження нових методів молекулярної діагностики. Крім того, національні оцінки медичних технологій та економічної ефективності можуть відтермінувати прийняття рішень стосовно впровадження новітніх технологій і стратегій діагностики з використанням різних зразків (див. **веб-додаток B.10**).

##### Міркування щодо реалізації

* Глобальні та національні програми боротьби з ВІЛ і ТБ повинні регулярно і чітко інформувати про відповідальність за одночасне тестування людей, які живуть з ВІЛ.
* Одночасне тестування максимально розширює можливості діагностики та підвищує точність виявлення випадків, є більш ефективним способом задоволення потреб цієї групи населення, і йому надається перевага, навіть якщо при цьому може збільшитися робоче навантаження на співробітників лабораторії.
* Позитивний результат будь-якого з тестів є достатнім для підтвердження діагнозу ТБ.
* Необхідно відстежувати та запобігати втраті контактів з пацієнтами для подальшого спостереження за результатами другого тесту. Пацієнтам слід надавати інформацію, щоб вони розуміли підхід одночасного тестування та необхідність подальшого спостереження.
* Аналіз LF-LAM, який виконують у закладах охорони здоров'я, може бути першим позитивним результатом і є достатнім для постановки первинного діагнозу. Все ще існує необхідність отримання зразка з дихальних шляхів для виявлення стійкості до рифампіцину, а також у разі негативного результату аналізу LF-LAM.
* За недоступності аналізу LF-LAM для тестування людей, які живуть з ВІЛ, слід докласти зусиль для забезпечення такого доступу до тестування.
* LF-LAM не дає можливості відрізняти *Mtb* від інших видів мікобактерій. Однак антиген LAM, виявлений у клінічному зразку в ендемічних на ТБ районах, найімовірніше, пов’язаний з *Mtb*.
* Якщо результати LF-LAM є стабільно позитивними, але при цьому немає позитивних результатів аТАНК-НС, необхідно провести дослідження якості тестування та місцевої епідеміології нетуберкульозних мікобактерій і позалегеневого ТБ в обстежуваній популяції, щоб зрозуміти різницю в результатах.
* Інтерпретацію смуг на тест-смужках LF-LAM слід виконувати за допомогою картки зчитування від виробника, щоб звести до мінімуму ймовірність отримання неправильних результатів.
* Тест-смужки LF-LAM необхідно зберігати відповідно до інструкцій виробника (наприклад, при температурі від 2 до 30 °C) в закритих пакетах і не використовувати після закінчення терміну придатності.
* Повинна бути доступна інфраструктура для приватного збору зразків сечі. Пацієнтів слід проінструктувати, як правильно та з дотриманням санітарних норм збирати зразок сечі, щоб звести до мінімуму забруднення та запобігти хибнопозитивним результатам.
* Необхідно забезпечити наявність кваліфікованого персоналу для проведення аналізу LF-LAM у пункті надання медичної допомоги.
* Як і для всіх рекомендованих ВООЗ методів діагностики ТБ, для обох тестів необхідні програми забезпечення якості та контролю якості.
* LF-LAM призначений для виявлення мікобактеріального антигену LAM в сечі людини. Не слід використовувати інші зразки (наприклад, мокротиння, сироватка крові, плазма, СМР та зразки інших рідин організму) або об'єднані зразки сечі.

*Моніторинг і оцінка*

* Здійснювати моніторинг одночасного збору зразків і часу від надходження зразку до отримання результатів тесту в рамках підходу одночасного тестування.
* Здійснювати моніторинг доступу пацієнта до другого тесту та втрату контакту з ним для подальшого спостереження при використанні підходу одночасного тестування.
* Відстежувати доступ пацієнтів для подальшого виконання ТМЧ, втрату контакту з ними в ході подальшого спостереження серед тих, хто має позитивний результат LF-LAM, але негативний результат аТАНК-НС.
* Здійснювати моніторинг тенденцій щодо розбіжностей між результатами LF-LAM та аТАНК-НС. Якщо ці розбіжності відрізняються від інших місцевих або регіональних моделей, або якщо тенденції змінюються, необхідно провести подальше дослідження, а результати слід відстежувати на предмет повторного прояву з плином часу.

##### Пріоритети дослідження

* Проводити більш ретельні дослідження з використанням якісніших еталонних стандартів, включаючи кілька типів зразків та позалегеневі зразки, щоб підвищити достовірність оцінок специфічності.
* Збирати докази впливу одночасного тестування на початок лікування ТБ та смертність від ТБ.
* Визначити потреби в навчанні, підвищенні компетентності та оцінки якості кожного медичного закладу та кадрового складу (наприклад, медичні працівники, лаборанти або клінічний персонал).
* Провести аналіз співвідношення «витрати-ефективність» та співвідношення «витрати-вигоди» при використанні підходів одночасного або послідовного тестування в різних програмних умовах з урахуванням специфіки країни.
* Розробити та застосувати стандартизовані методи оцінки витрат та співвідношення «витрати-ефективність» для покращення співставності та обсягу економічних доказів.
* Провести операційне дослідження щодо наявності пунктів, вимог та найкращих практик для облаштування пунктів надання медичної допомоги: приватного приміщення для збору зразків, забезпечення достатнього простору на робочому столі для тестування зразків та системи звітування (бажано цифрової) для введення результатів, з прив'язкою до існуючих систем управління інформацією (наприклад, систем управління медичною та лабораторною інформацією).

##### Одночасне використання різних тестів у дітей без ВІЛ або з невідомим ВІЛ-статусом

НОВЕ

Рекомендації

|  |
| --- |
| **8. Для дітей, які є ВІЛ-негативними або з невідомим ВІЛ-статусом, мають ознаки або симптоми ТБ чи мають позитивний результат скринінгу на ТБ легень, слід використовувати одночасне тестування за допомогою автоматизованих ТАНК низької складності на зразках із дихальних шляхів та калу в якості стратегії початкової діагностики ТБ для постановки діагнозу, а не лише виконання автоматизованих ТАНК низької складності на зразках із дихальних шляхів або на зразках калу окремо.**  *(Настійна рекомендація, низький ступінь достовірності доказів точності тесту)* |

###### Примітки

* + - * Ця рекомендація надає пріоритет одночасному тестуванню двох різних типів зразків над використанням одного молекулярного тесту для діагностики туберкульозу у дітей.
      * Також було оцінено використання аТАНК-НС на окремих зразках. Результати підтвердили доцільність використання аТАНК-НС для початкового діагностичного тестування на ТБ у дітей з ознаками або симптомами ТБ чи з позитивним результатом скринінгу на ТБ легень з використанням зразків із дихальних шляхів, зразків шлункового аспірату, калу чи аспірату з носоглотки, замість мазка або бакпосіву.
      * Ця рекомендація є настійною, незважаючи на низьку достовірність доказів, оскільки отримані дані свідчать про значні бажані ефекти (наприклад, швидка і точна діагностика ТБ у високо вразливій групі населення - дітей, у яких діагностика ТБ часто є складним завданням) порівняно з незначними небажаними ефектами (наприклад, негативними наслідками такої стратегії тестування) (для більш детальної інформації див. таблицю «Докази для прийняття рішення» (EtD) за шкалою GRADE, **веб-додаток A.4**).
      * Продукт, дані щодо якого відповідають критеріям ефективності на основі класу аТАНК-НС для цієї рекомендації, був тест Xpert MTB/RIF Ultra. Ефективність тестів Truenat MTB Plus та MTB-RIF Dx для цієї рекомендації не вдалося оцінити, оскільки дані були недоступні.

##### Обґрунтування та докази

Тести аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та калу рекомендуються в якості першого тесту для симптоматичних дітей з ймовірним захворюванням на ТБ і широко використовуються для діагностики ТБ.

Попередні систематичні огляди традиційно оцінювали діагностичну точність аТАНК-НС на двох зразках окремо для виявлення ТБ у дітей, але в клінічній практиці тести можуть використовувати одночасно (наприклад, аТАНК-НС на зразку з дихальних шляхів і зразку калу), і разом вони підвищують чутливість.

Інкрементна точність діагностики при одночасному тестуванні кількох зразків порівняно з дослідження одного зразку

*Якою є інкрементна точність діагностики при одночасному використанні тесту аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та калу для постановки діагнозу ТБ легень у дітей з ВІЛ-негативним або невідомим ВІЛ-статусом, з ознаками та симптомами ТБ чи з позитивним результатом скринінгу на легеневий ТБ, порівняно з використанням тесту аТАНК-НС при дослідженні одного типу зразка (зразок із дихальних шляхів або зразок калу)?*

У ході проведення 8 досліджень (2145 учасників, 173 [8,1%] з яких мали ТБ) порівнювали точність діагностики при одночасному використанні аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та калу (комбіновані аТАНК-НС) та аТАНК-НС на одному типі зразка (або на зразку з дихальних шляхів або на зразку калу) на противагу мікробіологічному еталонному стандарту (MRS).

Порівняно з використання аТАНК-НС лише на зразках із дихальних шляхів, одночасне тестування має на 7,1 відсоткових пунктів (95%-вий інтервал достовірності: від 3,2 до 13,4) вищу чутливість і на -1,7 відсоткових пунктів (95%-вий інтервал достовірності: від -3,8 до -0,6) нижчу специфічність. Достовірність доказів як для чутливості, так і для специфічності була низькою при порівнянні з тестом аТАНК-НС лише на зразках із дихальних шляхів. Порівняно з тестом аТАНК-НС тільки на зразку калу, одночасне тестування мало на 22,1 відсоткових пункти (95%-вий інтервал достовірності: 13,7-32,7) вищу чутливість і на -4,1 відсоткових пункти (95%-вий інтервал достовірності: -8,0-1,7) нижчу специфічність. Достовірність доказів була помірною для чутливості і низькою для специфічності при порівнянні з тестом аТАНК-НС, який використовували для дослідження лише зразку калу.

Під час проведення дванадцяти досліджень (3579 учасників, 1464 [40,9%] з яких мали туберкульоз) порівнювали точність комбінованих тестів аТАНК-НС на противагу використанню аТАНК-НС для окремого зразка на противагу композитному еталонному стандарту (CRS).

Порівняно з виконанням аТАНК-НС лише на зразках із дихальних шляхів, одночасне тестування має на 4,7 відсоткових пункти (95%-вий інтервал достовірності: від 2,1 до 8,9) вищу чутливість і на -0,5 відсоткових пункти (95%-вий інтервал достовірності: від -1,4 до 0) нижчу специфічність. Порівняно з використанням аТАНК-НС тільки на зразку калу, одночасне тестування мало на 10,5 відсоткових пунктів (95%-вий інтервал достовірності: від 6,9 до 15,0) вищу чутливість і на -0,1 відсоткових пунктів (95%-вий інтервал достовірності: від -0,7 до -0,005) нижчу специфічність. Достовірність доказів була дуже низькою як для чутливості, так і для специфічності для обох порівнянь (одночасне тестування порівняно з тестуванням лише зразків із дихальних шляхів і лише зразків калу) при CRS (**Рис. 2.3.2.1**). Дані щодо тестування за допомогою Truenat MTB Plus і MTB-RIF Dx були недоступні.

###### Рис. 2.3.2.1 Лісова діаграма об'єднаної чутливості та специфічності для всіх досліджень, за кожним індексним тестом

**Зведені дані (95% Crl)**

**Зведені дані (95% Crl)**

**Еталон MRS**

аТАНК-НС, зразок калу

аТАНК-НС, зразок із дихальних шляхів

Одночасний тестування зразків

Δ Одночасний тест проти зразку з дихальн.шляхів

Δ Одночасне тестування проти аналізу зразку калу

аТАНК-НС, зразок калу

аТАНК-НС, зразок із дихальних шляхів

Одночасне тестування зразків

Δ Одночасний тест проти зразку з дихальн.шляхів

Δ Одночасне тестування проти аналізу зразка калу

**CRS**

**Тест**

аТАНК-НС, зразок калу

аТАНК-НС, зразок з дихальних шляхів

Одночасний тест

Δ Одночасний проти зразків із дих.шляхів Δ Concurrent vs. stool

LC-aNAAT stool LC-aNAAT resp Concurrent

Δ Concurrent vs. resp Δ Concurrent vs. stool

**К-сть**

2145

2145

2145

3579

3579

3573

**К-сть. (%) з ТБ**

173 (8.07%)

173 (8.07%)

173 (8.07%)

1513 (42.3%)

1513 (42.3%)

1507 (42.2%)

**Summary (95% CrI)**

56.3% (42.9 to 69.9)

72.6% (59.0 to 84.6)

79.9% (67.8 to 89.8)

7.1% (3.2 to 13.4)

22.1% (13.7 to 32.7)

16.4% (8.4 to 29.4)

21.7% (12.9 to 34.4)

29.0% (17.3 to 44.7)

4.7% (2.1 to 8.9)

10.5% (6.9 to 15.0)

**Summary (95% CrI)**

97.5% (94.8 to 99)

95% (90.6 to 97.7)

93.4% (87.2 to 97)

-1.7% (-3.8 to -0.6)

-4.1% (-8.0 to -1.7)

99.3% (97.8 to 99.8)

99.7% (97.9 to 1)

99.1% (96.1 to 99.8)

-0.5% (-1.4 to -0.1)

-0.1% (-0.7 to -0.005)

0.00 0.25 0.50 0.75 1.00

**Чутливість**

0.00 0.25 0.50 0.75 1.00

**Специфічність**

CrI: інтервал достовірності; CRS: комбінований еталонний стандарт; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; TБ: туберкульоз.

У вигляді ромбів представлено об'єднану чутливість і специфічність, а чорною горизонтальною лінією - 95%-вий інтервал достовірності. Різниця в точності між індексними тестами позначена суцільними лініями (одночасний аналіз на противагу аналізу зразка калу) або пунктирними лініями (одночасний аналіз на противагу аналізу зразків із дихальних шляхів), які з'єднують ромби.

Дослідження одного зразка у дітей на противагу тесту за допомогою мікробіологічного еталонного стандарту (MRS)

*Чи слід використовувати аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів для діагностики ТБ легень у дітей з ознаками та симптомами ТБ, або у яких скринінг на легеневий ТБ був позитивним, на противагу мікробіологічному еталонному стандарту (MRS)?*

Було виявлено п'ятнадцять досліджень (3024 учасники), в яких чутливість тесту на зразках мокротиння була оцінена в діапазоні від 57% до 91% і специфічність - в діапазоні від 82% до 100% (**Рис. 2.3.2.2**). Одинадцять досліджень (2990 учасників) були включені в метааналіз. Сумарна чутливість становила 75,3% (95% ДІ: 68,9-80,8), а сумарна специфічність - 95,9% (95% ДІ: 92,3-97,9). Достовірність доказів була високою як для чутливості, так і для специфічності. Дані щодо тестів Truenat MTB Plus і MTB- RIF Dx були недоступні.

###### Рис. 2.3.2.2 Лісова діаграма чутливості та специфічності аналізу аТАНК-НС для виявлення ТБ легень у зразках мокротиння та мікробіологічного еталонного стандарту (MRS)

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

Aguilera-Alons o 2022 Barcellini 2019

Liu 2021

NCT 04121026

Yenew 2023

Enimill 2022

Zar 2018-2023

Kabir 2020

Jaganath 2021 NCT 03734172

Nicol 2018

NCT 04899076

Sabi 2022

Ssengooba 2020 Sabi 2018

TP FP

0 0

0 0

0 1

0 0

10 0

35 16

89 66

4 18

7 1

38 36

47 9

5 7

17 10

2 3

12 0

FN TN

0 1

0 1

0 6

0 25

1 93

7 71

19 499

1 379

2 71

11 519

18 261

2 56

8 340

1 68

9 122

Чутливість ( Не підлягає оцінці Не підлягає оцінці

Не підлягає оцінці

Не підлягає оцінці

0.91 [0.59, 1.00]

0.83 [0.69, 0.93]

0.82 [0.74, 0.89]

0.80 [0.28, 0.99]

0.78 [0.40, 0.97]

0.78 [0.63, 0.88]

0.72 [0.60, 0.83]

0.71 [0.29, 0.96]

0.68 [0.46, 0.85]

0.67 [0.09, 0.99]

0.57 [0.34, 0.78]

Специфічність(95% Д

1.00 [0.03, 1.00]

1.00 [0.03, 1.00]

0.86 [0.42, 1.00]

1.00 [0.86, 1.00]

1.00 [0.96, 1.00]

0.82 [0.72, 0.89]

0.88 [0.85, 0.91]

0.95 [0.93, 0.97]

0.99 [0.93, 1.00]

0.94 [0.91, 0.95]

0.97 [0.94, 0.98]

0.89 [0.78, 0.95]

0.97 [0.95, 0.99]

0.96 [0.88, 0.99]

1.00 [0.97, 1.00]

S ens itivity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

S pec ific ity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; TБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

Чи слід використовувати аТАНК-НС на зразках шлункового аспірату для діагностики легеневого туберкульозу у дітей з ознаками та симптомами ТБ, або у яких скринінг на ТБ легень був позитивним, на противагу MRS?

Було виявлено 12 досліджень (1959 учасників), під час яких чутливість тесту коливалась в діапазоні від 0% до 100% і специфічність тесту - в діапазоні від 67% до 100% (**Рис. 2.3.2.3**). Усі 12 досліджень були включені в метааналіз. Сумарна чутливість становила 69,6% (95% ДІ: 60,3-77,6), а сумарна специфічність - 91,0% (95% ДІ: 82,5-95,6). Достовірність доказів була помірною як для чутливості, так і для специфічності. Дані щодо тестів Truenat MTB Plus і MTB-RIF Dx були недоступні.

###### Рис. 2.3.2.3 Лісова діаграма чутливості та специфічності аТАНК-НС для виявлення ТБ легень у зразках шлункового аспірату та чутливості і специфічності MRS a

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

S tudy

NC T 04899076 NCT 04121026

Aguilera-Alons o 2022 Parigi 2021

Yenew 2023

NCT 03734172 Liu 2021

NCT 04240990

Ssengooba 2020 Enimill 2022

Sabi 2022

Jaganath 2021

TP FP

1 6

4 0

19 10

13 5

31 8

3 6

18 9

9 25

11 12

2 2

6 6

0 3

FN TN

0 13

0 137

4 33

3 16

9 632

1 24

7 46

7 504

9 212

2 4

7 56

1 23

S ens itivity (95% C I)

1.00 [0.03, 1.00]

1.00 [0.40, 1.00]

0.83 [0.61, 0.95]

0.81 [0.54, 0.96]

0.78 [0.62, 0.89]

0.75 [0.19, 0.99]

0.72 [0.51, 0.88]

0.56 [0.30, 0.80]

0.55 [0.32, 0.77]

0.50 [0.07, 0.93]

0.46 [0.19, 0.75]

0.00 [0.00, 0.97]

S pec ific ity (95% C I)

0.68 [0.43, 0.87]

1.00 [0.97, 1.00]

0.77 [0.61, 0.88]

0.76 [0.53, 0.92]

0.99 [0.98, 0.99]

0.80 [0.61, 0.92]

0.84 [0.71, 0.92]

0.95 [0.93, 0.97]

0.95 [0.91, 0.97]

0.67 [0.22, 0.96]

0.90 [0.80, 0.96]

0.88 [0.70, 0.98]

S ens itivity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

S pec ific ity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; TБ туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a На діаграмі дослідження впорядковані за зменшенням рівня чутливості та специфічності.

Чи слід використовувати аТАНК-НС на зразках аспірату з носоглотки для діагностики ТБ легень у дітей з ознаками та симптомами ТБ, або у яких скринінг на ТБ легень був позитивним, на противагу мікробіологічному еталонному стандарту?

Було виявлено 7 досліджень (1355 учасників), під час яких оцінка чутливості тесту коливалась від 33% до 67% і специфічності тесту - від 50% до 99% (**Рис. 2.3.2.4**). Шість досліджень були включені в метааналіз. Сумарна чутливість становила 46,2% (95% ДІ: 34.9–57.9), а сумарна специфічність - 97.5% (95% ДІ: 95.1–98.7). Достовірність доказів була помірною для чутливості та високою для специфічності. Дані щодо тестів Truenat MTB Plus і MTB-RIF Dx були недоступні

###### Рис. 2.3.2.4 Лісова діаграма чутливості та специфічності аТАНК-НС для виявлення ТБ легень у зразках аспірату з носоглотки та чутливості і специфічності мікробіологічного еталонного стандарту

S tudy

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

Liu 2021

NCT 04121026

NCT 04899076

Jaganath 2021 Zar 2018-2023

NCT 03734172

NCT 04240990

TP FP

0 1

2 6

2 7

2 2

16 4

15 5

5 3

FN TN

0 1

1 154

2 115

2 20

19 151

18 280

10 512

S ens itivity (95% C I) Не підлягає оцінці

0.67 [0.09, 0.99]

0.50 [0.07, 0.93]

0.50 [0.07, 0.93]

0.46 [0.29, 0.63]

0.45 [0.28, 0.64]

0.33 [0.12, 0.62]

S pecificity (95% C I)

0.50 [0.01, 0.99]

0.96 [0.92, 0.99]

0.94 [0.89, 0.98]

0.91 [0.71, 0.99]

0.97 [0.94, 0.99]

0.98 [0.96, 0.99]

0.99 [0.98, 1.00]

S ens itivity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

S pecificity (95% C I)

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1

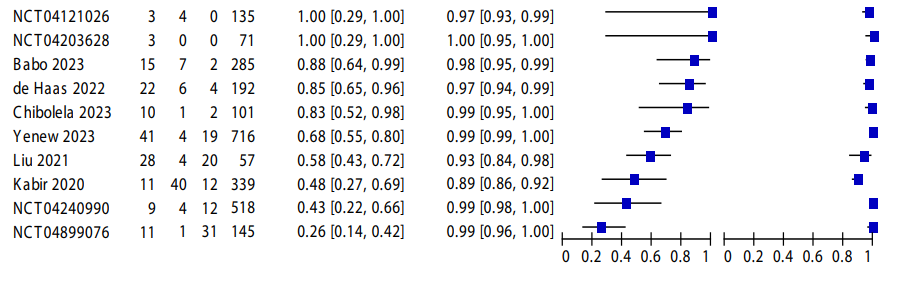
ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; TБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК-НС на зразках калу для діагностики ТБ легень у дітей з ознаками та симптомами ТБ, або у яких скринінг на ТБ легень був позитивним, на противагу використанню MRS?

Було виявлено десять досліджень (2855 учасників), під час яких оцінка чутливості тесту коливалась від 26% до 100% та специфічності - від 89% до 100% (**Рис. 2.3.2.5**). Усі 10 досліджень були включені до метааналізу. Загальна чутливість становила 68,0% (95% ДІ: 50,3–81,7), а загальна специфічність – 98,2% (95% ДІ: від 96,3 до 99,1). Достовірність доказів була помірною для чутливості та високою для специфічності. Дані щодо тестів Truenat MTB Plus і MTB-RIF Dx були недоступні.

###### Рис. 2.3.2.5 Лісова діаграма чутливості та специфічності аТАНК-НС для виявлення ТБ легень у зразках калу та чутливості і специфічності MRS a

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**



ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; TБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

a На діаграмі дослідження впорядковано за зменшенням рівня чутливості.

##### Аналіз ефективності затрат

У рамках підготовки до зустрічі ГРН у травні 2024 року ВООЗ замовила проведення модельного дослідження для оцінки ефективності витрат при виконанні аТАНК-НС (в тому числі систем тестування Xpert Ultra, Truenat та інших нових аТАНК-НС, що знаходяться на стадії розробки) для виявлення туберкульозу при одночасному використанні кількох зразків серед людей, які живуть з ВІЛ, та дітей, включаючи дітей з ВІЛ, у двох різних країнах (у Малаві та на Філіппінах).

Мета дослідження полягала в оцінюванні ефективності витрат під час одночасного використання аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та зразках калу для діагностики ТБ та виявлення стійкості до рифампіцину у дітей (віком <10 років) з ймовірним туберкульозом та без ВІЛ-інфекції порівняно з використанням одного аТАНК-НС лише для дослідження зразків із дихальних шляхів.

При цій гіпотетичній моделі когорта дітей з ймовірним діагнозом ТБ проходила через систему аналізу прийняття рішень. У групі інтервенції діагностика ТБ включала одночасне використання аТАНК-НС як на зразках із дихальних шляхів, так і на зразках калу для виявлення ТБ, тоді як у групі порівняння використовували лише аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів. Було враховано ймовірність можливості отримати зразки з дихальних шляхів, і тестування проводили або на зразках із дихальних шляхів і калу одночасно, або використовуючи тільки зразки калу. Як в групі інтервенції, так і в групі порівняння, учасники, яким не було поставлено діагноз ТБ за допомогою діагностичної стратегії, мали можливість пройти клінічну діагностику. Діти з бактеріологічно підтвердженим ТБ проходили ТМЧ до рифампіцину і починали лікування лікарсько-чутливого ТБ або ЛС-ТБ, залежно від результату ТМЧ. За всіма пацієнтами здійснювали подальше спостереження протягом певного часу, в тому числі за тими, хто мав хибнонегативний або хибнопозитивний результат діагностики, щоб врахувати випадки непотрібного лікування або додаткову смертність через пропущені діагнози.

При використанні параметрів моделі з високим тягарем захворюваності на ТБ у Малаві, моделювання економічної ефективності показало, що використання аТАНК-НС на зразку з дихальних шляхів призвело до середніх витрат у розмірі 144 доларів США, а відповідний середній показник DALY становив 0,93. На противагу цьому, одночасне використання аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів і зразках калу призвело до середніх витрат у розмірі 204 доларів США і показнику DALY на рівні 0,57, в результаті чого додаткові витрати на один рік DALY, якому вдалося запобігти, становили 253 долари США (95%-вий діапазон невизначеності (UR): 123-2317) (**Таблиця 2.3.2.1**).

Аналогічно, на Філіппінах вартість застосування аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів становила 84 долари США, що асоціювалося з показником DALY на рівні 1,04. На Філіппінах, проведення одночасного тестування призвело до середньої вартості аналізу в сумі 149 доларів США та показника DALY на рівні 0,66, з інкрементним коефіцієнтом ефективності витрат (ICER) в сумі 156 доларів США за кожен попереджений DALY (95%-вий діапазон невизначеності (UR): 79–888) (**Таблиця 2.3.2.1**).

###### Таблиця 2.3.2.1 Аналіз економічної ефективності одночасного використання тестів аТАНК-НС серед дітей у Малаві та на Філіппінах

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Країна** | **Стратегія діагностики** | | **Вартість, в дол. США** | | **Ефективність, за показником DALY** | | **ICER (95% UR),**  **в дол. США** |
| **Малаві** | аТАНК-НС на зразку з дихальних шляхів | 114 | | 0.93 | | Референтне значення | |
|  | аТАНК-НС на зразку з дихальних шляхів та калу | 204 | | 0.57 | | 253 (123–2317) | |
| **Філіппіни** | аТАНК-НС на зразку з дихальних шляхів | 84 | | 1.04 | | Референтне значення | |
|  | аТАНК-НС на зразку з дихальних шляхів та калу | 149 | | 0.62 | | 156 (79–888) | |

аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; DALY: рік життя з поправкою на непрацездатність; ICER: інкрементний коефіцієнт ефективності витрат; UR: діапазон невизначеності.

Більше інформації про аналіз економічної ефективності одночасного використання тестів у дітей див. **у веб-додатку B.9**.

##### Точка зору користувача

ГРН проводила оцінку того, чи підвищить діагностичну значимість одночасне тестування кількох зразків (тобто користь для пацієнтів або програми з точки зору виявлення більшої кількості людей з ТБ). Одне з питань PICO стосувалося одночасного використання тестів аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та калу для діагностики ТБ у дітей.

##### Уподобання та цінності користувача

Люди в країнах з високим тягарем захворювання на ТБ, в якості важливих результатів цінують:

* встановлення точного діагнозу та досягнення завершення діагностики (нарешті усвідомити те, «що зі мною не так»);
* уникнення затримок проведення діагностики, оскільки вони посилюють існуючі фінансові труднощі, емоційні та фізичні страждання та змушують людей відчувати провину за зараження інших (особливо дітей);
* наявність доступних закладів; та
* зменшення затрат, пов’язаних з діагностикою (наприклад, транспортні витрати, відсутність на роботі).

Учасники визнають, що збір калу є набагато менш інвазивним способом, ніж промивання шлунка, і таким чином може зменшити фізичні та емоційні страждання дітей та їхніх батьків (див. **веб-додаток B.10**).

##### Справедливість

Одночасне тестування зразків не практикувалося у країнах, в яких проводили дослідження шляхом інтерв'ю. Однак вважалося, що це покращує доступ до медичної допомоги, зводячи до мінімуму повторні візити та втрати контакту з пацієнтом для подальшого спостереження.

За словами респондентів в рамках дослідження, використання зразків, що не містять мокротиння, потенційно може покращити доступ до послуг медичної допомоги, особливо за умови проведення тесту на всіх рівнях системи охорони здоров'я. Проблеми, пов’язані з отриманням зразка мокротиння відповідної якості та в достатній кількості, добре задокументовані та можуть призвести до повторного тестування або отримання хибних результатів.

##### Прийнятність

Більшість учасників дослідження, в тому числі медичні працівники та особи, які здійснюють догляд, не відразу зрозуміли, чому під час одного візиту потрібно брати кілька зразків одночасно, якщо у доступі є зразок із дихальних шляхів. Вони підкреслили, що зразок мокротиння є кращим вибором, і що вони будуть збирати другий за якістю зразок лише в тому випадку, якщо його не буде в наявності. Однак учасники також вважали, що одночасне тестування зразків може бути можливим за наявності рекомендації ВООЗ, змінених діагностичних алгоритмів та спеціального навчання і зміцнення потенціалу для сприяння цьому процесу (див. **веб-додаток B.10**).

Для маленьких дітей стул здається прийнятним зразком, особливо після відповідного навчання щодо його обробки. Стул дорослих вважається більш складним як з точки зору прийнятності зразка, так і з точки зору часу його обробки. Загалом, учасники були впевнені в результатах аналізу калу за допомогою GeneXpert (див. **веб-додаток B.10**).

##### Можливість реалізації

Важливі проблеми, з якими стикаються при реалізації тестування зразку стула, пов'язані з погіршенням якості стула, спричиненим затримкою від часу його збору та часу обробки в лабораторії (див. **веб-додаток B.10**).

Одночасне тестування кількох зразків має бути представлено як більш ефективний спосіб роботи (тобто тестування двох зразків одночасно під час одного візиту, замість тестування одного зразка під час кожного з двох окремих візитів), який також дозволяє розширити доступ і зменшити витрати для пацієнтів. Практику одночасного тестування слід сформулювати як таку, що приносить достатню користь, щоб виправдати додаткове короткострокове робоче навантаження, і має потенціал для зменшення робочого навантаження в довгостроковій перспективі. Без такого підходу існує ризик того, що і без цього перевантажені роботою медичні працівники уникатимуть проведення одночасного тестування (див. **веб-додаток B.10**).

Надані попередні інвестиції в передові технології, уподобання донорів, обмежене мислення стосовно систем охорони здоров'я та непотрібна конкуренція між виробниками - все це створює проблеми для прийняття політики та впровадження нових методів молекулярної діагностики. Крім того, національні оцінки медичних технологій та економічної ефективності можуть відтермінувати прийняття рішень щодо реалізації новітніх технологій і стратегій у сфері діагностики з використанням різних зразків (див. **веб-додаток B.10**).

Більше інформації про якісний аналіз та синтез доказів для одночасного використання тестів у дітей можна знайти у **веб-додатку B.10**.

##### Міркування щодо реалізації

* Одночасне тестування кількох зразків максимально збільшує можливості діагностики та підвищує точність виявлення випадків, є більш ефективним способом задоволення потреб цієї групи населення, і такому тестуванню надається перевага, навіть якщо робоче навантаження для проведення тесту може збільшитися.
* Позитивний результат будь-якого з тестів є достатнім для підтвердження діагнозу ТБ.
* Необхідно відстежувати та запобігати втраті контактів з пацієнтом для подальшого спостереження за результатами другого тесту. Пацієнтам слід надавати інформацію, щоб вони розуміли підхід до одночасного тестування кількох зразків та необхідність подальшого спостереження.
* Необхідно забезпечити можливості для проведення другого тесту, оскільки обсяги тестування зростатимуть.
* Для покращення відбору різних типів зразків та обробки відібраних зразків в лабораторії необхідно забезпечити наявність відповідного кадрового потенціалу та навчання працівників.
* Виконання такого ж самого тесту на новому зразку може потребувати додаткового схвалення регуляторного органу на національному та міжнародному рівнях.
* Необхідно створити інфраструктуру та провести навчання співробітників лабораторій щодо того, як збирати зразки калу з дотриманням вимог приватності.
* Як і для всіх рекомендованих ВООЗ методів діагностики ТБ, необхідні програми забезпечення якості для обох типів зразків.
* На рівні закладів первинної медико-санітарної допомоги, у разі недостатньої кількості зразку мокротиння чи його відсутності, може бути доцільним проведення дослідження зразку калу та аспірату з носоглотки, тоді як збір більш інвазивних зразків (наприклад, індукованого мокротиння, БАЛ та шлункового аспірату) потребуватиме направлення на вищий рівень медичного закладу, залежно від можливостей та досвіду на місцевому рівні. За таких обставин може бути доцільним виконання аналізу калу на рівні закладу первинної медичної допомоги та дочекатися результату аналізу перед тим, як скерувати дитину до спеціаліста медичного закладу вищого рівня.

##### Моніторинг і оцінка

* Здійснювати моніторинг одночасного збору зразків і часу очікування результатів тесту при використанні підходу одночасного тестування кількох зразків.
* Здійснювати моніторинг випадків втрати контакту з пацієнтом для подальшого спостереження після проведення другого тесту при застосуванні підходу одночасного тестування кількох зразків.
* Моніторити тенденції з точки зору частоти невизначених результатів аналізу для обох типів зразків за допомогою аТАНК-НС.
* Відстежувати тенденції в розбіжності між результатами аналізу зразку із дихальних шляхів і зразку калу за допомогою аТАНК-НС. Якщо ці розбіжності відрізняються від інших місцевих або регіональних показників, або якщо тенденції змінюються, необхідно провести подальше дослідження.

##### Пріоритети дослідження

* Оцінити вплив одночасного тестування різних типів зразків на важливі для пацієнта результати у дітей (вилікування, смертність, час постановки діагнозу та час початку лікування).
* Оцінити вплив одночасного тестування різних типів зразків на економічну доступність та економічну ефективність у передбачуваних умовах використання.
* Оцінити ефективність інших аТАНК-НС при одночасному тестуванні різних типів зразків.
* Визначити покращений еталонний стандарт, який точно визначає захворювання на ТБ у дітей та в олігобацилярних зразках, оскільки чутливість усіх наявних діагностичних тестів є неоптимальною.
* Розробити нові інструменти, які правильно діагностують більшу частку випадків ТБ у дітей. В ідеалі, нові інструменти повинні бути швидкими, доступними, можливим для реалізації та прийнятними для дітей та їхніх батьків.
* Розробити швидкі діагностичні тести в місцях надання медичної допомоги та простіші альтернативні типи зразків для виявлення олігобацилярного та позалегеневого ТБ у дітей.
* Провести операційні дослідження для забезпечення оптимального використання тестів у відповідно визначених умовах.
* Розробити та застосувати стандартизовані методи оцінки вартості та співвідношення «витрати-ефективність» для покращення порівнянності та обсягу економічних доказів.

#### Одночасне використання різних тестів у дітей з ВІЛ

НОВЕ

##### Рекомендації

|  |
| --- |
| **9. Для дітей з ВІЛ, які мають ознаки або симптоми ТБ чи позитивний результат скринінгу на ТБ легень, в якості початкової діагностичної стратегії виявлення ТБ можна використовувати одночасне тестування зразків із дихальних шляхів та зразків калу за допомогою автоматизованих ТАНК низької складності та аналізу LF-LAM на зразках сечі, а не тільки автоматизованих ТАНК низької складності на зразках із дихальних шляхів або на зразках калу.**  *(Умовна рекомендація, низький ступінь достовірності доказів точності тесту)* |

###### Примітки

* + - * У цій рекомендації пріоритет надається одночасному тестуванню різних типів зразків над використанням молекулярного дослідження та аналізу LF-LAM окремо для діагностики ТБ у дітей з ВІЛ-інфекцією.
      * Також було оцінено використання аТАНК-НС на окремих зразках. Результати підтвердили доцільність використання аналізу аТАНК-НС на зразках мокротиння, шлункового аспірату, калу або аспірату із носоглотки для початкового діагностичного тестування на ТБ у ВІЛ-позитивних дітей з ознаками або симптомами ТБ або з позитивним результатом скринінгу на ТБ легень, замість мазка або бакпосіву.
      * Ця рекомендація є умовною, оскільки отримані дані вказують на помірні небажані результати (тобто зниження специфічності, що призводить до більшої кількості хибнопозитивних результатів) порівняно зі стратегією тестування одного зразка.
      * Продуктом, дані щодо якого відповідали критеріям ефективності на основі класу тестів аТАНК-НС для цієї рекомендації, був Xpert MTB/RIF Ultra. Ефективність Truenat MTB Plus та MTB-RIF Dx для цієї рекомендації оцінити не вдалося, оскільки дані були недоступні.

##### Обґрунтування та докази

У якості першого тесту рекомендується використовувати аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та калу, а також аналіз LF-LAM на зразках сечі для дітей з симптомами ВІЛ, які ймовірно мають захворювання на ТБ, і їх слід використовувати для діагностики ТБ.

Попередні систематичні огляди традиційно оцінювали діагностичну точність аТАНК-НС на двох типах зразків та LF-LAM окремо на зразку сечі для виявлення ТБ у дітей, але в клінічній практиці тести можуть використовуватися одночасно (тобто аТАНК-НС на зразках з дихальних шляхів і калу та LF-LAM на зразках сечі), і разом вони підвищують чутливість.

##### Підвищення точності діагностики

Яким є показник підвищення точності діагностики при одночасному використанні аТАНК-НС на зразках з дихальних шляхів і калу та аналізу LF-LAM на зразках сечі порівняно з дослідженням лише одного типу зразка окремо для діагностики ТБ легень у дітей з ВІЛ, з ознаками та симптомами ТБ або позитивним результатом скринінгу на ТБ легень порівняно з будь-яким із тестів (комбінованим аТАНК-НС або LF-LAM) для дослідження окремого типу зразка?

За результатами шести досліджень (653 учасники, в тому числі 43 [6,6%] - з ТБ), включених до метааналізу для MRS, за оцінками діагностична точність одночасного використання аТАНК-НС на зразках із

дихальних шляхів, а також аТАНК-НС на зразку калу та LF-LAM на зразку сечі становила 77,8% (95%-вий інтервал достовірності: 59,9-89,8) та 83,9% (95%-вий інтервал достовірності: 73,9-90,4) (**Рис. 2.3.7**). Порівняно з аТАНК-НС лише на зразках із дихальних шляхів, одночасне тестування мало на 6,9 відсоткових пунктів (95%-вий інтервал достовірності: від 1,5 до 20,1) вищу чутливість і на -10,1 відсоткових пунктів (95%-вий інтервал достовірності: від -21,6 до -4,9) нижчу специфічність. Достовірність доказів була низькою для специфічності та помірною для чутливості.

За результатами шести досліджень (674 учасники, в тому числі 286 [42,4%] - з ТБ), включених до мета-аналізу для CRS, за оцінками діагностична точність одночасного використання аТАНК-НС на зразках з дихальних шляхів плюс аналізу аТАНК-НС на зразку калу та аналізу LF-LAM на зразку сечі мала об'єднану чутливість 30,1% (95%-вий інтервал достовірності: від 13,2 до 54,9) та об'єднану специфічність 83,3% (95%-вий інтервал достовірності: від 69,6 до 90,2) (**Рис. 2.3.3.1**). Порівняно з використанням аТАНК-НС лише на зразках із дихальних шляхів, одночасне тестування різних типів зразків мало на 14,9 відсоткових пунктів (95%-вий інтервал достовірності: від 0 до 41,1) вищу чутливість і на -12,0 відсоткових пунктів (95%-вий інтервал достовірності: від -27,0 до -2,6) нижчу специфічність. Достовірність доказів була дуже низькою для чутливості та низькою для специфічності.

###### Рис. 2.3.3.1 Лісова діаграма об'єднаної чутливості та специфічності для всіх досліджень, за кожним індексним тестом

**Еталон**

**Тест**

Аналіз LF-LAM

Комбіновані аТАНК-НС

Одночасний тест різних типів зразків

Δ Одночасне тестування різних типів зразків проти комбінованих аТАНК-НС

Δ Одночасний тест різних типів проти аналізу LF-LAM

**К-сть К-сть (%) з ТБ**

**Зведені дані (95% CrI)**

**Зведені дані (95% CrI)**

**MRS**

**CRS**

LF-LAM

Combined LC-aNAATs Concurrent

Δ Concurrent vs. comb. LC-aNAATs

Δ Concurrent vs. LF-LAM

Аналіз LF-LAM

Комбіновані аТАНК-НС

Одночасний тест різних типів зразків

Δ Одночасне тестування різних типів зразків проти комбінованих аТАНК-НС

Δ Одночасний тест різних типів проти аналізу LF-LAM

LF-LAM

Combined LC-aNAATs Concurrent

Δ Concurrent vs. comb. LC-aNAATs

Δ Concurrent vs. LF-LAM

653

653

653

674

674

674

43 (6.6%)

43 (6.6%)

43 (6.6%)

286 (42.4%)

286 (42.4%)

286 (42.4%)

27.4% (13.5 to 47.5)

69.3% (49.9 to 84)

77.6% (60 to 89.6)

6.9% (1.5 to 20.1)

49.9% (30.7 to 68.8)

17.7% (7.6 to 35.4)

14.8% (6.8 to 27.8)

30% (13.2 to 54.8)

11.5% (3.8 to 26.7)

10.1% (5.1 to 17.7)

88.2% (78.2 to 93.8)

95.4% (91.1 to 98)

83.9% (73.9 to 90.4)

-10.2% (-19.6 to -4.9)

-3.4% (-6.9 to -1.3)

88.7% (76.4 to 94.1)

95.5% (88.6 to 98.4)

83.3% (69.8 to 90.2)

-10.1% (-21.6 to -4.9)

-3.5% (-8.8 to -1.1)

0.00 0.25 0.50 0.75 1.00

**Чутливість**

0.00 0.25 0.50 0.75 1.00

**Специфічність**

CrI: інтервал достовірності; CRS: композитний еталонний стандарт; аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий аналіз бокового зсуву на зразку сечі; MRS: мікробіологічний еталонний стандарт; TБ: туберкульоз.

a Ромбами представлено об'єднану чутливість і специфічність, а чорною горизонтальною лінією - 95%-вий інтервал достовірності. Різниця в точності між індексними тестами позначена суцільними лініями (одночасне дослідження на противагу аналізу калу) або пунктирними лініями (одночасне дослідження на противагу дослідженню зразку із дихальних шляхів), що з'єднують ромби.

##### Аналіз ефективності витрат

На додаток до економічних даних стосовно одночасного використання тестів у людей, які живуть з ВІЛ, та дітей (див. Розділи 2.3.1 та 2.3.2), ВООЗ замовила проведення третього дослідження, яке мало на меті оцінити економічну ефективність використання тестів аТАНК-НС (включаючи Xpert Ultra, Truenat та інші нові аТАНК-НС, що перебувають на стадії розробки) для виявлення ТБ при одночасному застосуванні серед дітей, які живуть з ВІЛ, у двох різних країнах (у Малаві та на Філіппінах).

Мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити ефективність витрат, пов’язаних з одночасним застосуванням аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів і калу та аналізу LF-LAM на зразках сечі, для діагностики ТБ та виявлення стійкості до рифампіцину у дітей (віком до 10 років), які живуть з ВІЛ та з підозрою на ТБ, порівняно з використанням одного аТАНК-НС для дослідження лише зразку з дихальних шляхів.

У гіпотетичній моделі, яка була покладена в основу цього дослідження, когорта дітей з ВІЛ та ознаками і симптомами ТБ проходила через систему аналізу прийняття рішень. В групі інтервенції процес діагностики ТБ включав одночасне використання аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та калу, а також аналізу LF-LAM на зразках сечі. У групі порівняння використовували аТАНК-НС лише на зразках із дихальних шляхів. Розглядалася ймовірність надання зразків з дихальних шляхів, і тестування проводилося або одночасно на зразках з дихальних шляхів і калу разом з аналізом LF-LAM, або тільки на зразках калу разом з аналізом LF-LAM. Як у групі інтервенції, так і в групі порівняння, учасники, яким не було поставлено діагноз за допомогою діагностичної стратегії, мали можливість пройти клінічну діагностику. Для дітей з бактеріологічно підтвердженим ТБ проводили ТМЧ до рифампіцину, та розпочинали лікування чутливого до лікарських засобів ТБ або ЛС-ТБ, залежно від результату ТМЧ. За всіма особами здійснювали спостереження протягом певного часу, включаючи тих, хто отримав хибнонегативні або хибнопозитивні результати діагностики, щоб врахувати непотрібне лікування або додаткову смертність через пропущені діагнози.

Результати дослідження, наведені в **Таблиці 2.3.3.1**, демонструють економічну ефективність одночасного використання аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів і калу та аналізу LF-LAM на зразку сечі серед дітей з ВІЛ у Малаві та на Філіппінах. У Малаві середня вартість проведення аТАНК-НС на зразку з дихальних шляхів становила 319 доларів США, а відповідний середній показник DALY - 5,08. При одночасному застосуванні цих тестів середня вартість зросла до 460 доларів США, тоді як середній показник DALY знизився до 1,8. Отриманий в результаті інкрементний коефіцієнт економічної ефективності (ICER) на один рік DALY, якому вдалося запобігти, становив 43 долари США (95%-вий діапазон невизначеності: 28-89). Аналогічно, на Філіппінах вартість проведення аТАНК-НС лише на зразку з дихальних шляхів становила 249 доларів США із середнім показником DALY на рівні 5,13, тоді як при одночасному застосуванні тестування різних типів зразків середня вартість становила 345 доларів США, а середній показник DALY - 1,77. ICER на один рік DALY, якому вдалося запобігти, становив 29 доларів США (95%-вий діапазон невизначеності: 18-63).

###### Таблиця 2.3.3.1 Аналіз ефективності витрат при одночасному використанні тестів аТАНК-НС на різних типах зразків серед дітей, які живуть з ВІЛ, у Малаві та на Філіппінах

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Країна** | **Стратегія діагностики** | **Вартість в дол. США** | **Ефективність, DALYs** | **ICER (95% UR), в дол. США** |
| Малаві | аТАНК-НС на зразку з дихальних шляхів | 320 | 5.08 | Референтне значення |
|  | аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та калу, а також аналізу LF-LAM | 460 | 1.8 | 43 (28–89) |
| Філіппіни | аТАНК-НС на зразку з дихальних шляхів | 249 | 5.13 | Референтне значення |
|  | аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів та калу, а також аналізу LF-LAM | 345 | 1.77 | 29 (18–63) |

аТАНК-НС: автоматизований тест ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; DALY: роки життя з поправкою на непрацездатність; ICER: інкрементний коефіцієнт ефективності витрат; UR: діапазон невизначеності; LF-LAM: ліпоарабіноманнановий аналіз бокового зсуву на зразку сечі;

У **веб-додатку В.9** надано детальну інформацію про аналіз ефективності витрат при одночасному використанні тестів у дітей з ВІЛ.

##### Точка зору користувача

ГРН оцінювала, чи одночасне тестування кількох зразків збільшить значимість діагностики (тобто користь для пацієнтів або програми з точки зору виявлення більшої кількості людей з ТБ). Одне з питань PICO стосувалося одночасного використання тестів аТАНК-НС на зразках із дихальних шляхів і калу та аналізу LF-LAM на зразку сечі для діагностики ТБ у дітей, які живуть з ВІЛ.

##### Уподобання та цінності користувача

У ході дослідження, яке передбачало проведення інтерв’ю, та синтезу якісних доказів не було отримано даних про використання аналізу LF-LAM у дітей, які живуть з ВІЛ. Однак, загалом, пацієнти в країнах з високим тягарем захворюваності на ТБ в якості важливих результатів діагностичного тесту цінують:

* отримання точного діагнозу та завершення діагностики (нарешті зрозуміти, «що зі мною не так»);
* уникнення затримок встановлення діагнозу, оскільки вони посилюють існуючі фінансові труднощі, емоційні та фізичні страждання, а також змушують людей відчувати провину за інфікування інших (особливо дітей);
* наявність доступних закладів; та
* зменшення витрат, пов'язаних з діагностуванням (наприклад, витрати на проїзд, відсутність на роботі).

Учасники визнають, що збір зразків калу є набагато менш інвазивним, ніж забір зразку шлункового аспірату (див. **веб-додаток B.10**).

##### Справедливість

Одночасне тестування різних типів зразків не практикувалося в досліджуваних країнах. Однак одночасне тестування різних типів зразків могло б покращити доступ до медичної допомоги шляхом мінімізації повторних візитів та втрати контактів з пацієнтом для подальшого спостереження (див. **веб-додаток B.10**).

Використання зразків, що не містять мокротиння, може покращити доступ до медичної допомоги, особливо за допомогою тесту, який можна проводити на всіх рівнях системи охорони здоров'я. Проблеми, пов’язані з виділенням мокротиння достатньої якості та в достатній кількості, належним чином документуються та можуть призвести до повторного тестування або отримання хибних результатів. Учасники підкреслили вплив використання аналізу зразку калу на підвищення рівня виявлення випадків захворювання на ТБ та доступу до медичної допомоги, особливо серед малозабезпечених сімей (див. **веб-додаток B.10**).

##### Прийнятність

У ході проведення дослідження шляхом інтерв'ю не було представлено даних щодо використання аналізу LF-LAM для дітей, які живуть з ВІЛ.

Більшість учасників (у тому числі батьки та законні представники дітей) не відразу зрозуміли, чому за наявності зразка з дихальних шляхів необхідно одночасно досліджувати кілька типів зразків під час одного візиту. Було підкреслено, що вони надають перевагу забору зразка мокротиння, і вони будуть збирати другий за якістю зразок лише в тому разі, якщо він недоступний. Однак учасники також вважали, що одночасне тестування різних типів зразків може бути можливим за наявності рекомендації ВООЗ, змінених діагностичних алгоритмів та спеціального навчання і зміцнення потенціалу для полегшення реалізації такого процесу (див. **веб-додаток B.10**).

Для маленьких дітей, взяття калу видається прийнятним зразком, особливо після відповідного навчання щодо його обробки. Взяття зразка калу від дорослих вважається більш складним з точки зору як його прийнятності, так і з точки зору часу його обробки. Серед учасників спостерігали загальну довіру стосовно результатів аналізу калу за допомогою GeneXpert (див. **веб-додаток B.10**).

##### Можливість реалізації

У ході проведення дослідження шляхом інтерв'ю не було отримано даних про застосування LF-LAM у дітей, які живуть з ВІЛ. У дітей молодшого віку та у хворих дітей збір зразків сечі є більш складним процесом, оскільки вимагає співпраці як дитини, так і особи, яка здійснює догляд, при цьому на процес взяття зразка можуть впливати медичні проблеми, такі як зневоднення (див. **веб-додаток В.10**).

Існують значні проблеми щодо практичної реалізації тестування, пов'язані з погіршенням якості зразків калу внаслідок затримки між часом збору зразку та часом його обробки в лабораторії (див. **веб-додаток B.10**).

Одночасне тестування має бути представлене як більш ефективний спосіб роботи (тобто тестування двох зразків одночасно під час одного візиту, замість тестування одного зразка під час кожного з двох окремих візитів), який також дозволяє розширити доступ до послуг і знизити витрати для пацієнтів. За словами керівника лабораторії, таке формулювання переваг, що превалюють над додатковим робочим навантаженням і потенційно призводять до зменшення обсягу роботи в довгостроковій перспективі, буде критично важливим для того, щоб уникнути сприйняття одночасного тестування в якості виконання додаткової роботи для вже й так перевантажених роботою медичних працівників (див. **веб-додаток B.10**).

Попередні інвестиції в передові технології, уподобання донорів, обмежене мислення щодо систем охорони здоров'я та непотрібна конкуренція між виробниками - все це створює проблеми для прийняття політики та впровадження нових методів молекулярної діагностики. Крім того, національні оцінки медичних технологій та економічної ефективності можуть відтермінувати прийняття рішень стосовно реалізації новітніх технологій і стратегій діагностики з використанням різних зразків (див. **веб-додаток B.10**).

##### Міркування щодо реалізації

* Міркування щодо впровадження такі ж, як і ті, що були наведені в розділах 2.3.1 та 2.3.2.

##### Моніторинг і оцінка

* Міркування щодо моніторингу і оцінки такі ж самі, як і ті, що були наведені в розділах 2.3.1 та 2.3.2.

##### Пріоритети дослідження

* Пріоритети дослідження такі ж, як і ті, що були викладені в розділах 2.3.1 та 2.3.2.

### Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної стійкості ТБ після підтвердження туберкульозу

##### Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення стійкості ТБ до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду

Серед 105 країн, які мають репрезентативні дані щодо стійкості ТБ до фторхінолонів за останні 15 років, частка випадків МЛС-ТБ/Риф-ТБ з резистентністю до будь-якого із фторхінолонів, для яких було проведено тестування, становила 20,1% (95% ДІ: 15,5-25,0%) (1). Таким чином, швидке та раннє тестування на виявлення стійкості до фторхінолонів має важливе значення для визначення відповідності критеріям надання лікування МЛС-ТБ/Риф-ТБ за повністю пероральною стандартизованою короткою схемою терапії протягом 9-12-місяців. Однак наразі тестування на стійкість до фторхінолонів обмежується доступністю сучасних технологій (які часто доступні лише на вищих рівнях системи охорони здоров'я) і низькою результативністю при дослідженні зразків з низьким вмістом бактерій (олігобацилярних зразків).

Автоматизовані ТАНК низької складності - це новий клас діагностики, призначений для використання в якості контрольного тесту на зразках, позитивних до комплексу *Mtb* (MБТК); ці тести забезпечують швидке проведення ТМЧ у проміжних і периферійних лабораторіях. Перший продукт цього класу одночасно виявляє стійкість до ізоніазиду, фторхінолонів, етіонаміду та амікацину. Результати можна отримати менш ніж за 90 хвилин, що дає можливість швидше отримати результати, порівняно з поточним стандартом лікування, який включає виконання лінійних зонд-аналізів і фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву.

Додатковою цінністю тестів є точне та швидке виявлення стійкості до ізоніазиду, що є актуальним як для Риф-ТБ, так і для чутливого до рифампіцину ТБ; останній часто не діагностується і сприяє значному тягарю захворюваності на ТБ. За оцінками, чутливий до рифампіцину ТБ зустрічається у 13,1% (95% ДІ: 9,9-16,9%) нових випадків і 17,4% (95% ДІ: 0,5-54,0%) раніше пролікованих випадків (1). Таким чином, цей тест можна також використовувати в якості контрольного тесту в доповнення до існуючих технологій, які тестують тільки на рифампіцин, дозволяючи швидко і точно виявляти стійкий до ізоніазиду, чутливий до рифампіцину ТБ.

Незважаючи на те, що ці нові технології чудово підходять для виявлення стійкості до окремих лікарських препаратів, традиційний фенотиповий ТМЧ на основі бакпосіву залишається важливим тестом для визначення стійкості до інших протитуберкульозних препаратів, особливо до нових та перепрофільованих лікарських засобів, зокрема, таких як бедаквілін та лінезолід.

##### Рекомендації

|  |
| --- |
| **10. У людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень для первинного виявлення стійкості до ізоніазиду та фторхінолонів можна використовувати автоматизовані ТАНК низької складності на зразках мокротиння, замість фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву.**  *(Умовна рекомендація, помірний ступінь достовірності доказів стосовно діагностичної точності)* |

|  |
| --- |
| **11. Для людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та стійкістю до рифампіцину можна використовувати автоматизовані ТАНК низької складності на зразках мокротиння для первинного виявлення стійкості до етіонаміду замість секвенування ДНК промотора *inhA*.**  *(Умовна рекомендація, дуже низький ступінь достовірності доказів щодо діагностичної точності)* |

|  |
| --- |
| **12. У людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та резистентністю до рифампіцину для первинного виявлення стійкості до амікацину можна використовувати автоматизовані ТАНК низької складності, замість фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву.**  *(Умовна рекомендація, низький ступінь достовірності доказів щодо діагностичної точності)* |

Існує кілька підгруп, які слід враховувати для цих рекомендацій:

* + - * Рекомендації ґрунтуються на доказах діагностичної точності при дослідженні мокротиння дорослих з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, стійкістю до рифампіцину або без неї.
      * Рекомендації екстрапольовані на підлітків та дітей на основі узагальнення даних, отриманих від дорослих.
      * Рекомендації застосовуються до людей, які живуть з ВІЛ (дослідження включали різну частку таких осіб); дані, стратифіковані за ВІЛ-статусом, були недоступні.
      * Рекомендації екстраполюються на людей з позалегеневим ТБ, і тестування зразків, які не містять мокротиння, було визнано доцільним, що впливає на ступінь достовірності. Група не оцінювала точність тестів при дослідженні зразків, які не містять мокротиння, безпосередньо, в тому числі у дітей; однак екстраполяція була визнана доцільною, враховуючи, що ВООЗ має рекомендації щодо подібних технологій для використання на зразках, які не містять мокротиння (наприклад, тестові системи Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra).
      * Рекомендації щодо виявлення стійкості до амікацину та етіонаміду актуальні лише для людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та стійкістю до рифампіцину.

##### Обґрунтування та докази

Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом ініціювала оновлення чинних настанов та замовила систематичний огляд використання автоматизованих ТАНК низької складності для виявлення стійкості до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду у людей з ознаками та симптомами туберкульозу.

З метою сформувати основу для пошуку, вибірки та аналізу доказів були розроблені запитання РІСО:

1. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності для дослідження зразків мокротиння у людей з ознаками та симптомами ТБ легень, незалежно від стійкості до рифампіцину, для виявлення резистентності до ізоніазиду порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі бакпосіву?
2. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності на зразках мокротиння для виявлення стійкості до фторхінолонів у людей з ознаками та симптомами ТБ легень, незалежно від стійкості до рифампіцину, в порівнянні з фенотипічним ТМЧ на основі бакпосіву?
3. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності на культуральних ізолятах у людей з ознаками та симптомами ТБ легень та виявленою стійкістю до рифампіцину для визначення стійкості до етіонаміду порівняно з генотипічним секвенуванням промотора *inhA*?
4. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності на зразках мокротиння для виявлення стійкості до амікацину у людей з ознаками та симптомами ТБ легень та виявленою резистентністю до рифампіцину порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі бакпосіву?

У базах даних Ovid Medline (Ovid, з 1946 р. і дотепер) та Embase (Ovid, з 1947 р. і дотепер) було здійснено пошук досліджень, що оцінюють тести на основі картриджів, використовуючи наступні пошукові терміни: туберкульоз, легеневий, А ТАКОЖ Xpert, GeneXpert, Truenat, картридж, системи надання медичної допомоги, тест на чутливість до лікарських препаратів, стійкість до ізоніазиду, стійкість до фторхінолонів та стійкість до ін'єкційних препаратів другого ряду. Також було здійснено пошук досліджень, що тривають, на сайтах Clinicaltrials.gov та Міжнародній платформі реєстру клінічних випробувань ВООЗ. Пошук проводи до 6 вересня 2020 року без мовних обмежень. 4 листопада 2020 року був проведений додатковий пошук з використанням пошукових термінів Zeesan та MeltPro.

До дослідників FIND, Глобальної програми ВООЗ із боротьби з ТБ, виробника та інших експертів в галузі діагностики туберкульозу звернулися з проханням надати інформацію про поточні та неопубліковані дослідження. Було здійснено огляд даних, представлених у відповідь на публічне звернення ВООЗ.

Стійкість до лікарських препаратів порівнювали з фенотипічним еталонним стандартом (або генотипічним еталонним стандартом для виявлення стійкості до етіонаміду), а також з комбінованим еталонним стандартом, створеним шляхом об'єднання результатів фенотипічного та генотипічного ТМЧ у дослідженнях, під час яких виконували обидва методи.

Синтез даних був структурований навколо чотирьох попередньо визначених запитань PICO, як описано нижче. У трьох веб-додатках представлено наступну додаткову інформацію:

* + детальна інформація про дослідження, включених до поточного аналізу (**Веб-додаток A.6:** *Автоматизовані ТАНК низької складності*);
  + резюме результатів та детальна інформація про оцінку якості доказів (**Веб-додаток A.6:** *Автоматизовані ТАНК низької складності*); та
  + короткий виклад рішень членів ГРН (**Веб-додаток A.6:** *Автоматизовані ТАНК низької складності*).

###### Запитання PICO 1: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності для дослідження мокротиння у людей з ознаками та симптомами ТБ легень, незалежно від стійкості до рифампіцину, для виявлення резистентності до ізоніазиду порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі бакпосіву?

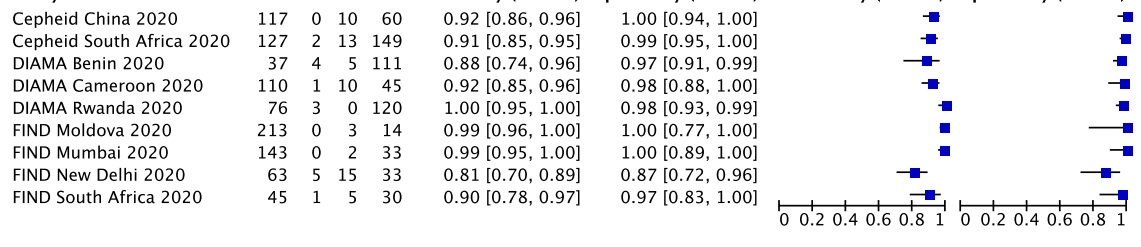
Три багатонаціональні дослідження, які включали 1605 учасників, надали дані для оцінки виявлення стійкості до ізоніазиду. Еталонним стандартом для кожного з цих досліджень був фенотиповий ТМЧ на основі бакпосіву. Кожен дослідницький центр в рамках проведення багатонаціональних досліджень аналізували як окреме дослідження (**Рис. 2.4.1.1**).

Було висловлено кілька запитань, які потребують вирішення, з приводу опосередкованості в досліджуваних популяціях. По-перше, медіанна поширеність стійкості до ізоніазиду у включених дослідженнях становила 67,2% (діапазон від 26,8% [Діагностика ТБ з множинною лікарською стійкістю в Африці – DIAMA, Бенін] до 93,9% [FIND, Молдова]), що є вище за глобальні оцінки стійкості до ізоніазиду. Отже, застосовність до умов з нижчим рівнем поширеності стійкості до ізоніазиду супроводжується певною невизначеністю. По-друге, існують потенційні відмінності в мутаціях, присутніх у штамах, монорезистентних до ізоніазиду, і штамах з множинною лікарською стійкістю;

тобто деякі дослідження припускають, що виявлені в монорезистентних штамах мутації, є більш різноманітними, ніж мутації, виявлені в штамах з множинною лікарською стійкістю. По-третє, хоча популяція для цього запитання PICO є «незалежно від стійкості до рифампіцину», критерії включення в дослідження означали, що більшість учасників у включених дослідженнях мали Риф-ТБ. У результаті цих побоювань достовірність доказів була знижена на один рівень через відсутність прямих доказів як стосовно чутливості, так і стосовно специфічності, а якість (достовірність) доказів була оцінена як помірна як для чутливості, так і для специфічності.

###### Рис. 2.4.1.1 Лісова діаграма включених досліджень для виявлення стійкості до ізоніазиду незалежно від резистентності до рифампіцину з використанням фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву в якості еталонного стандарту

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

****

ДІ: довірчий інтервал; DIAMA: Діагностика туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в Африці; ТМЧ: тестування на медикаментозну чутливість; FIND: Фонд інноваційних нових діагностичних засобів; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; TБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

Показник чутливості в цих трьох дослідженнях коливався від 81% до 100%, а специфічності - від 87% до 100%. **Об’єднана чутливість становила 94,2% (95% ДІ: 89,3–97,0%), а об’єднана специфічність**

**становила 98,0% (95% ДІ: 95,2–99,2%).**

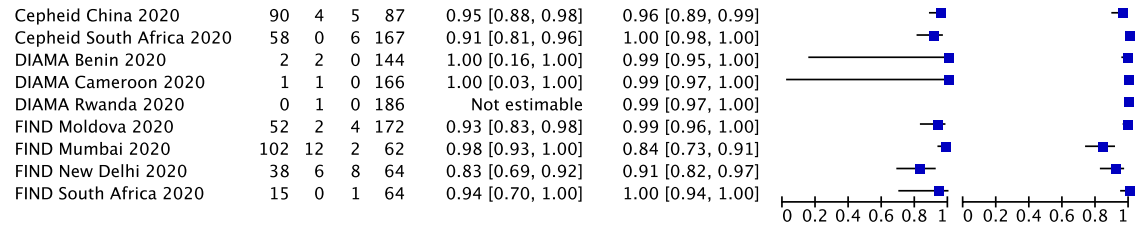
###### Запитання PICO 2: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності для дослідження зразків мокротиння у людей з ознаками та симптомами ТБ легень, незалежно від стійкості до рифампіцину, для виявлення стійкості до фторхінолонів у порівнянні з фенотипічним ТМЧ на основі бакпосіву?

Три багатонаціональні дослідження, які включали 1337 учасників, надали дані для оцінки виявлення стійкості до фторхінолонів. Еталонним стандартом для кожного з цих досліджень був фенотиповий ТМЧ на основі бакпосіву. Кожен дослідницький центр в рамках проведення багатонаціональних досліджень аналізувався як окреме дослідження (**Рис. 2.4.1.2**).

Спостерігалася неузгодженість результатів оцінки специфічності між дослідженнями: 84% (FIND, Мумбаї), 91% (FIND, Нью-Делі) та понад 96% для інших досліджень. Неможливо було пояснити неоднорідність оцінок специфічності. Отже, достовірність доказів була знижена на один рівень через неузгодженість результатів між дослідженнями; якість (достовірність) доказів була оцінена як висока для чутливості та помірна для специфічності.

###### Рис. 2.4.1.2 Лісова діаграми включених досліджень для виявлення стійкості до фторхінолонів, незалежно від стійкості до рифампіцину, за допомогою фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву в якості еталонного стандарту

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**



Не підлягає оцінці

ДІ: довірчий інтервал; DIAMA: Діагностика туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в Африці; ТМЧ: тестування на медикаментозну чутливість; FIND: Фонд інноваційних нових діагностичних засобів; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; TБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

Чутливість тесту на виявлення стійкості до фторхінолонів у цих трьох дослідженнях коливалася від 83% до 100%, а специфічність - від 84% до 100%. **Об’єднана чутливість становила 93,1% (95% ДІ: 88,0–96,1%), а об’єднана специфічність становила 98,3% (95% ДІ: 94,5–99,5%)**.

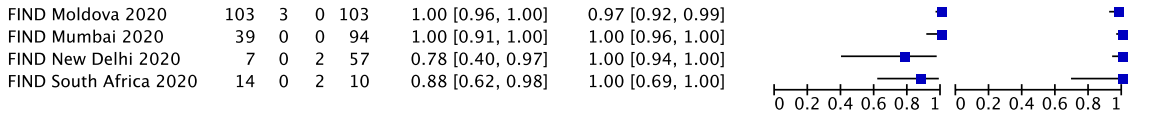
###### Запитання PICO 3: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності на культуральних ізолятах у людей з ознаками та симптомами ТБ легень та виявленою стійкістю до рифампіцину для визначення стійкості до етіонаміду порівняно з проведенням тесту методом генотипічного секвенування промотора *inhA*?

Одне багатонаціональне дослідження (434 учасники) надало дані для оцінки стійкості до етіонаміду. Еталонним стандартом для цього дослідження був метод секвенування ДНК промотору *inhA*. Кожен дослідницький центр в рамках проведення багатонаціонального дослідження аналізувався як окреме дослідження (**Рис. 2.4.1.3**).

Дослідження було оцінено як таке, що має дуже серйозний ризик систематичної похибки в домені еталонного стандарту, оскільки воно не включало всі локуси (тобто *ethA, ethR* та промотор *inhA*), необхідні для того, щоб еталонний стандарт правильно класифікував цільовий стан. Порівняно з еталонним стандартом фенотипічного ТМЧ, об'єднана чутливість була значно нижчою та становила 51,7% (95% ДІ: 33,1–69,8%). Отже, достовірність доказів була знижена на два рівні через ризики систематичної похибки при визначенні як чутливості, так і специфічності. Крім того, 95%-ві довірчі інтервали були широкими як для чутливості, так і для специфічності, що могло призвести до різних рішень залежно від того, які межі достовірності приймаються. Отже, достовірність доказів була знижена на один рівень через неточність як для чутливості, так і для специфічності; якість (достовірність) доказів була оцінена як дуже низька як для чутливості, так і для специфічності.

###### Рис. 2.4.1.3 Лісова діаграма включених досліджень для виявлення стійкості до етіонаміду за допомогою генотипічного ТМЧ в якості еталонного стандарту

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**



ДІ: довірчий інтервал; ТМЧ: тестування на медикаментозну чутливість; FIND: Фонд інноваційних нових діагностичних засобів; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; TБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

Чутливість тесту на виявлення стійкості до етіонаміду в цьому дослідженні коливалася від 78% до 100%, а специфічність - від 97% до 100%. **Об'єднана чутливість становила 98,0% (95% ДІ: 74,2–99,9%), а об'єднана специфічність - 99,7% (95% ДІ: 83,5–100,0%)**.

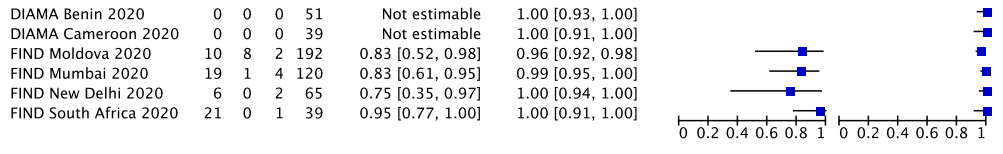
###### Запитання PICO 4: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності на зразках мокротиння у людей з ознаками та симптомами ТБ легень та виявленою стійкістю до рифампіцину для визначення наявності стійкості до амікацину порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі бакпосіву?

Одне багатонаціональне дослідження, яке включало 490 учасників, надало дані для оцінки стійкості до амікацину. Еталонним стандартом для цього дослідження був фенотиповий ТМЧ на основі бакпосіву. Проведене кожним центром дослідження в рамках цього багатонаціонального дослідження, аналізували як окреме дослідження (**Рис. 2.4.1.4**).

95% ДІ для чутливості був широким, що могло призвести до прийняття різних рішень стосовно істинно позитивних і хибнонегативних результатів, залежно від передбачуваних меж достовірності. Крім того, було небагато учасників із стійкістю до амікацину, які зробили свій внесок у цей аналіз спостережуваної чутливості. Отже, достовірність доказів була знижена на два рівні через неточність. Крім того, було небагато учасників із стійкістю до амікацину, які внесли свій внесок у цей аналіз для спостережуваної чутливості. Отже, достовірність доказів була знижена на два рівні через неточність; якість (достовірність) доказів оцінили як низьку для чутливості та як високу для специфічності.

###### Рис. 2.4.1.4 Лісова діаграма включених досліджень для виявлення стійкості до амікацину з допомогою фенотипічного ТМЧ на основі бакпосіву в якості еталонного стандарту

**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

****

Не підлягає оцінці

Не підлягає оцінці

ДІ: довірчий інтервал; DIAMA: Діагностика туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в Африці; ТМЧ: тестування на медикаментозну чутливість; FIND: Фонд інноваційних нових діагностичних засобів; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; TБ: туберкульоз; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат.

Чутливість тесту для виявлення стійкості до амікацину в цьому дослідженні коливалася від 75% до 95%, а специфічність - від 96% до 100%. **Об'єднана чутливість становила 86,1% (95% ДІ: 75,0–92,7%), а об'єднана специфічність - 98,9% (95% ДІ: 93,0–99,8%)**.

##### Аналіз ефективності витрат

Цей розділ відповідає на таке додаткове питання:

###### Яка порівняльна вартість, доступність та економічна ефективність впровадження автоматизованих ТАНК низької складності?

Було проведено систематичний огляд, зосереджений на економічних оцінках використання автоматизованих ТАНК низької складності. Здійснено огляд чотирьох онлайн-баз даних (Embase, Medline, Web of Science і Scopus) для пошуку нових досліджень, опублікованих у період з 1 січня 2010 року по 17 вересня 2020 року. Посилання на всі відповідні статті, настанови та огляди були проаналізовані на предмет додаткових досліджень. Також звернулися до експертів та виробників тестів з приводу надання інформації про будь-які додаткові неопубліковані дослідження.

Метою огляду було узагальнення поточних економічних даних та більш глибоке розуміння вартості, ефективності витрат і доступності автоматизованих ТАНК низької складності.

Було визначено два автоматизовані ТАНК низької складності: MeltPro MTB/RIF (компанія-виробник «Xiamen Zeesan Biotech Co Ltd», Китай) та аналіз Xpert MTB/XDR (компанія-виробник «Cepheid», Саннівейл, США). До цього огляду включено лише дані, що стосуються Xpert MTB/XDR. Як і у випадку з Xpert MTB/RIF, новий тест на виявлення стійкості до широкого спектру лікарських засобів (XDR) можна використовувати для дослідження як необробленого, так і концентрованого мокротиння. Не було виявлено жодних опублікованих досліджень, які б надавали прямі докази стосовно вартості автоматизованих ТАНК низької складності чи ефективності витрат для його виконання.

За інформацією, отриманою безпосередньо від виробника Xpert MTB/XDR (компанія «Cepheid»), вартість картриджа XDR для країн з низьким та середнім рівнем доходу (КНСРД) очікується на рівні 19,80 доларів США на умовах отримання цієї тест-системи безпосередньо від виробника. Витрати на доставку і митні збори будуть додатковими витратами і покриватимуться країнами чи організаціями-замовниками, як це відбувається наразі у випадку з картриджами Xpert MTB/RIF і Ultra.

Як і у випадку з тестами Xpert MTB/RIF та Ultra, вартість тест-картриджів є лише одним з компонентів загальної вартості одиниці тесту, який необхідно враховувати, а обладнання є ще одним важливим фактором. Тест Xpert MTB/XDR не буде працювати на існуючих шести-кольорових модулях і вимагатиме від лабораторій переходу на 10-кольорові модулі GeneXpert. Для 10-кольорової системи будуть доступні різні варіанти модернізації з різними ціновими категоріями залежно від потреб і наявних ресурсів. Варіанти оновлення включають:

* нову 10-кольорову систему - це найдорожчий варіант, вартістю від 9420 доларів США за один модуль до 72 350 доларів США за 16 модулів, включаючи платформу GeneXpert, комп'ютер і сканер;
* новий 10-кольоровий супутниковий інструмент з GeneXpert, підключений до існуючої системи, коштуватиме від 6495 доларів США за один модуль до 69 525 доларів США за 16 модулів; та
* перетворення існуючої системи GeneXpert з шести-кольорової на 10-кольорову шляхом заміни модулів - комплект 10-кольорових модулів коштує 3860 доларів США.

Міркування щодо додаткових витрат на Xpert MTB/XDR включають додаткове тестування або повторне тестування у випадку невизначених результатів або результатів, які не дають підстави для прийняття заходів (сумнівні, невизначені або недійсні результати). Потенційний фінансовий тягар, пов'язаний з цим, ймовірно, буде різним, залежно від частки невизначених результатів тестування в різних умовах і пов’язаних з ними протоколів повторного тестування.

Не було виявлено досліджень, які б безпосередньо оцінювали економічну ефективність картриджа Xpert MTB/XDR. Хоча екстраполяція даних з інших платформ і підходів до тестування для розрахунку вартості може бути доречною, не рекомендується екстраполяція даних економічної ефективності з Xpert MTB/RIF (Ultra) або інших ТАНК через відмінності в точності діагностики, витрат, пов'язаних з лікуванням ШЛС-ТБ, а також відмінностей в каскаді тестування та лікування.

На ефективність витрат, пов’язаних з Xpert MTB/XDR, можуть впливати кілька факторів, зокрема, точність діагностики, яка може призвести до того, що діагноз буде поставлено більшій чи меншій кількості осіб порівняно зі стандартом надання медичної допомоги (який, у свою чергу, буде відрізнятися в залежності від стандарту надання медичного догляду на місцевому рівні). Крім діагностичної точності, пов'язаної з самим тестом, діагностичний алгоритм і розміщення тесту Xpert MTB/XDR в алгоритмі мають важливі наслідки.

Новий тест Xpert MTB/XDR надає результати менш ніж за 90 хвилин. Таким чином, впровадження цього тесту, ймовірно, призведе до скорочення часу отримання результату генотипічного ТМЧ і може вплинути на ефективність витрат за рахунок збільшення кількості пацієнтів, які розпочинають лікування, зменшення кількості випадків втрати контакту з пацієнтами для подальшого

спостереження та покращення показників виживання. Витрати, пов'язані з лікуванням ШЛС-ТБ, ймовірно, будуть важливим чинником, який визначає вартість та економічну ефективність, оскільки попередні роботи показали, що ці витрати є високими порівняно з витратами на діагностику та інші види лікування. У міру виявлення більшої кількості осіб з позитивним діагнозом на ШЛС-ТБ, які потребують лікування, загальний обсяг ресурсів, необхідних для лікування цих осіб, зростатиме.

Немає інформації про довгостроковий вплив впровадження Xpert MTB/XDR на рівні популяції через відсутність досліджень з моделювання передачі інфекції. Тим не менш, переваги раннього виявлення більшої кількості випадків можуть призвести до зниження рівня поточної передачі захворювання та потенційної економії коштів у довгостроковій перспективі. Це вимагає ретельних досліджень шляхом моделювання передачі інфекції.

*Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?*

Жодне з опублікованих досліджень не надало прямих доказів щодо загального обсягу необхідних ресурсів. Потреби в ресурсах включатимуть: закупівлю картриджів (19,80 дол. США/картридж), модернізацію існуючих платформ на 10-кольорові модулі (оновлення, яке з часом буде необхідним для всіх платформ Xpert: вартість коливається від 3860 до >72 350 доларів США), а також експлуатаційні та програмні затрати, пов'язані з впровадженням нової діагностики. Потреба в ресурсах для лікування ШЛС-ТБ (наприклад, потреба в лікарських засобах, місткості лікарні та персоналі), ймовірно, також зростатиме зі збільшенням кількості діагностованих людей. Загальні витрати будуть варіюватися залежно від обсягу тестування та поширеності випадків ШЛС-ТБ серед населення; крім того, вплив на бюджет буде залежати від поточного стандарту надання медичної допомоги та використання відповідних ресурсів.

*Наскільки достовірними є дані про потреби в ресурсах (витрати)?*

Прямі витрати, пов'язані з придбанням картриджів та обладнання, надаються виробником; однак кілька важливих статей, пов'язаних з використанням ресурсів для впровадження Xpert MTB/XDR, не були досліджені (наприклад, час, затрачений персоналом на проведення тесту, накладні та операційні витрати). Відмінності у використанні ресурсів при реалізації Xpert MTB/XDR порівняно з існуючими підходами буде варіюватися залежно від умов використання різних фенотипічних та генотипічних ТМЧ. Затрати часу на виконання роботи персоналом та операційні витрати (наприклад, обсяг тестування) суттєво різняться в різних країнах/медичних закладах.

*Економічна ефективність інтервенції говорить на користь інтервенції чи порівняння?*

Не було виявлено жодного дослідження, яке б оцінювало ефективність витрат при використанні Xpert MTB/XDR. Екстраполяція даних про ефективність витрат, отриманих при реалізації Xpert MTB/RIF або інших ТАНК, не рекомендується через відмінності в точності діагностики, а також витратах, пов'язаних з лікуванням ШЛС-ТБ, каскадом тестування та лікування при наданні догляду.

Більш детальну інформацію щодо синтезу та аналізу економічних доказів наведено у **веб-додатку В.20:** *Систематичний огляд літератури стосовно економічних доказових даних застосування тестів ТАНК для виявлення ТБ і ЛС-ТБ у дорослих і дітей*.

##### Точка зору користувача

Цей розділ містить відповідь на запитання щодо **поглядів і точок зору ключових інформантів стосовно використання автоматизованих ТАНК низької складності**:

* Чи існує значна невизначеність або варіативність щодо того, наскільки кінцеві користувачі цінують основні результати?
* Яким буде вплив на справедливість у сфері охорони здоров'я?
* Чи інтервенція є прийнятною для ключових зацікавлених сторін?
* Чи можливо реалізувати інтервенцію?

Узагальнення та аналіз якісних доказових даних про погляди кінцевих користувачів обговорюються вище в розділі «Точка зору користувача» для автоматизованих ТАНК помірної складності: глава 2.1.2 цих настанов.

##### Результати огляду та інтерв'ю

Нижче наведено основні висновки систематичного огляду та інтерв'ю. За умови отримання інформації з огляду, вказується рівень достовірності синтезу якісних даних (QES); якщо інформацію було отримано з інтерв'ю, тоді поруч з цією інформацією зазначають «Інтерв'ю».

Чи існує значна невизначеність або варіативність щодо того, наскільки кінцеві користувачі цінують основні результати?

* **Пацієнти** в країнах з високим тягарем захворюваності на ТБ цінують:
  + можливість отримати точний діагноз та досягнути завершення діагностики (нарешті дізнатися, «що зі мною не так»);
  + уникнення затримок у встановленні діагнозу, оскільки вони посилюють існуючі фінансові труднощі, емоційні та фізичні страждання, а також змушують пацієнтів відчувати провину за інфікування інших людей (особливо дітей);
  + наявність доступних закладів; та
  + зменшення витрат, пов'язаних з діагностикою (наприклад, витрати на проїзд, відсутність на роботі), як важливий результат діагностики.

*QES: помірний рівень достовірності*

* **Медичні працівники** цінують автоматизовані ТАНК низької складності порівняно з існуючими тестами або мікроскопією мокротиння, через:
  + швидкість виконання і точність результатів;
  + впевненість, яку дає результат для початку лікування та мотивації пацієнтів;
  + різноманітність типів зразків;
  + можливість виявити стійкість до лікарських засобів раніше або взагалі для якомога більшої кількості препаратів (змінюється сприйняття лікарем ризиків розвитку лікарської стійкості у дітей) і, як наслідок, уникнення виконання більш дорогих досліджень або перебування в лікарні.

*QES: високий рівень достовірності*

* + Порівняно з іншими доступними методами діагностики, картридж відрізняється тим, що потребує меншого часу для виконання ТМЧ до препаратів першого та другого ряду. Медичні працівники цінують більш короткий час виконання роботи, потенційну можливість виконання контрольного тесту за допомогою картриджу Xpert MTB/XDR, який проводять на зразках, раніше протестованих за допомогою картриджу Xpert MTB/RIF, які показали результати, що не відповідають нормі, а також одночасного отримання інформації щодо кількох лікарських препаратів і стійкість високого або низького рівня, оскільки це може забезпечити швидку діагностику і оптимізацію лікування пацієнтів.

*Інтерв’ю*

* **Лабораторний технічний персонал** цінує автоматизовані ТАНК низької складності з наступних причин:
  + Загалом, тести покращують лабораторну роботу порівняно з мікроскопією мокротиння з точки зору простоти використання, ергономічності та біобезпеки.

*Синтез якісних доказів: високий рівень достовірності*

* + Ці тести вимагають виконання мінімальної кількості етапів з боку користувача, а платформа GeneXpert представляє собою знайому систему, з якою людям комфортно працювати, та яка дає можливість легко інтерпретувати результати.

*Інтерв’ю*

* **Керівники лабораторій** позитивно оцінують те, що здійснювати контроль лабораторної роботи і навчання персоналу простіше, ніж при виконанні мікроскопії мокротиння, і що використання автоматизованих ТАНК низької складності полегшує утримання персоналу, оскільки підвищує його задоволеність і є символом прогресу у світі боротьби з ТБ.

*Синтез якісних доказів: низький рівень достовірності*

Яким буде вплив на справедливість щодо здоров'я?

Вплив на справедливість щодо здоров'я буде подібним до впливу автоматизованих ТАНК помірної складності: Розділ 2.1.2 чинних настанов.

Чи прийнятна інтервенція для ключових зацікавлених сторін?

Прийнятність для ключових зацікавлених сторін подібна до прийнятності автоматизованих ТАНК помірної складності: Розділ 2.1.2 даних настанов.

Виявлені проблеми при впровадженні використання автоматизованих ТАНК низької складності та накопичені випадки затримки на кожному етапі можуть поставити під сумнів додаткову цінність та переваги, визначені користувачами (наприклад, уникнення затримок, збереження низьких витрат, точні результати, інформація про стійкість до лікарських засобів та спрощення лабораторної роботи), що зрештою приводить до використання. *Синтез якісних доказів (QES): високий рівень достовірності.* Якщо такі цінності не досягаються, можна припустити, що користувачі з меншою ймовірністю вважатимуть автоматизовані ТАНК низької складності прийнятними.

Чи можливо здійснити інтервенцію?

* Автоматизовані ТАНК низької складності можуть зменшити навантаження на лабораторію з точки зору вивільнення часу для лабораторного персоналу. Однак, виходячи з досвіду роботи з Xpert MTB/ RIF (Ultra), впровадження нового класу технологій може збільшити робоче навантаження на персонал лабораторії, якщо ці функції додаються до існуючої роботи без коригування штатного розкладу, або якщо нова технологія не замінює існуючі тести для діагностики ТБ.

*Синтез якісних доказів: помірний рівень достовірності*

* Автоматизовані ТАНК низької складності вимагають меншого часу для навчання користувача, ніж інші методи ТМЧ (наприклад, лінійний зонд-аналіз і бакпосів), що збільшую можливість реалізації цих тестів ніж методи, що передбачають виконання користувачем більшої кількості етапів, а також ті, що потребують значного додаткового навчання.

*Дослідження, яке передбачає проведення інтерв’ю.*

Впровадження нових методів діагностики слід супроводжувати навчанням лікарів, щоб допомогти їм інтерпретувати результати нових молекулярних тестів і зрозуміти, як це пов'язано з лікуванням пацієнта. У минулому, із введенням Xpert MTB/RIF (Ultra), це було складним завданням і призвело до недостатнього використання тесту.

*Синтез якісних доказів: високий рівень достовірності та дослідження, яке передбачає проведення інтерв'ю*

Впровадження Xpert MTB/RIF (Ultra) також призвело до надмірної залежності від результатів ТАНК на основі картриджів за рахунок клінічної проникливості.

*Синтез якісних доказів: помірний рівень достовірності*

* Впровадження нових методів діагностики також має супроводжуватися настановами та алгоритмами, які допомагають клініцистам і працівникам лабораторій у спілкуванні один з одним; наприклад, ці ресурси дозволяють клініцистам і співробітникам лабораторій обговорювати суперечливі результати та інтерпретувати лабораторні результати в контексті доступності препарату, історії захворювання пацієнта та досягнення прогресу пацієнта під час поточної схеми лікування.

*Інтерв’ю*

* Ефективна система транспортування зразків зі сталими механізмами фінансування має вирішальне значення для практичної реалізації, особливо якщо алгоритм вимагає отримання кількох зразків у різний час з різних точок їх збору, як у випадку з ЛС-ТБ. При неправильному поводженні зі зразком під час його підготовки існує ризик того, що зразок може бути забруднений і дати непереконливі результати молекулярної діагностики. Учасники зазначили, що володіння персоналом відповідними навичками, стандартизовані операційні процедури та розвинена лабораторна інфраструктура є важливими факторами для зниження забруднення зразків у їхній лабораторії.

*Інтерв’ю*

* Можливість реалізації автоматизованих ТАНК низької складності ставиться під сумнів, якщо на кожному етапі процесу накопичуються випадки затримки проведення діагностики або має місце недостатнє їх використання (або і те, й інше), головним чином через фактори системи охорони здоров'я:
  + недотримання алгоритмів тестування, тестування на ТБ або МЛС-ТБ на пізніх стадіях, емпіричне лікування, хибнонегативні результати через технологічні збої, великі обсяги зразків і недостатня кількість персоналу, неналежне чи несвоєчасне транспортування зразків та якість зразків, недостатній рівень комунікації чи несвоєчасне інформування про результати, затримки, пов'язані з плануванням подальших візитів та викликом пацієнтів, а також невідповідна реєстрація результатів;
  + відсутність достатніх ресурсів та технічного обслуговування (наприклад, брак запасів; ненадійна логістика; брак фінансування, відсутність постачання електроенергії, місця, кондиціонерів та контейнерів для збору мокротиння; запилене середовище; а також затримка або відсутність можливості проведення локального ремонту);
  + неефективні або нечіткі робочі процеси та потоки пацієнтів (наприклад, неефективні організаційні процеси, слабкі зв'язки між надавачами послуг, а також нечіткі механізми подальшого спостереження або надання інформації про те, куди пацієнтам потрібно звертатися); а також
  + відсутність інклюзивних національних процесів впровадження, що базуються на даних.

*Синтез якісних доказів: високий рівень достовірності*

* Можливість використання автоматизованих ТАНК низької складності також ставиться під сумнів через цінність діагностики МТВ порівняно з ЛС-ТБ на первинному рівні надання медичної допомоги. Ця ситуація робить менш можливим реалізацію ТАНК в якості базового тесту, хоча він міг би підходити для лабораторій районного чи середнього рівня.

##### Міркування щодо реалізації

При впровадженні автоматизованих ТАНК низької складності для виявлення стійкості до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду слід враховувати наступні фактори:

* епідеміологічні дані про поширеність стійкості на місцевому рівні повинні визначати алгоритми тестування на місцевому рівні, тоді як передтестова ймовірність має важливе значення для клінічної інтерпретації результатів тестування;
* вартість тесту коливається залежно від таких параметрів, як кількість зразків у партії та необхідний час для обробки зразків персоналом; тому слід провести калькуляцію витрат на місцевому рівні;
* тести низької, помірної та високої складності характеризуються послідовним підвищенням вимог до технічної компетентності (кваліфікації та навичок працівника) та часу персоналу, що впливає на планування та формування бюджету;
* при виборі надавача послуг слід враховувати наявність і своєчасність місцевих служб з надання підтримки та обслуговування тестових систем;
* акредитація лабораторії та дотримання надійної системи управління якістю (включаючи відповідний контроль якості) мають важливе значення для забезпечення обслуговування високої якості та довіри;
* навчання персоналу як лабораторії, так і медичного закладу забезпечить ефективне надання послуг та клінічний вплив;
* заохочується використання підходу фізичного підключення та функціональної сумісності систем для передачі результатів з метою підвищити ефективність надання послуг та скоротити час для початку лікування;
* швидке та раннє тестування на виявлення стійкості до фторхінолонів має важливе значення перед початком лікування випадків МЛС-/Риф-ТБ за повністю пероральною короткою схемою лікування (тобто 6-9 місяців); це також може стати актуальним (залежно від епідеміологічного контексту), якщо будуть впроваджені нові короткі схеми лікування лікарсько-чутливого ТБ, які включають використання фторхінолонів;
* ці тести можна використовувати для встановлення стійкості до етіонаміду, але не для виключення стійкості, оскільки мутації, що обумовлюють резистентність до етіонаміду, не обмежуються ділянкою промотора *inhA* - вони також включають гени *ethA, ethR* та інші гени;
* фенотиповий ТМЧ на основі бакпосіву все ще може знадобитися, особливо серед пацієнтів з високою ймовірністю резистентності до проведення тесту, коли автоматизовані ТАНК низької складності не виявляють стійкості ТБ до лікарських препаратів. Крім того, культуральний фенотиповий ТМЧ:
  + залишається важливим для визначення стійкості до інших протитуберкульозних лікарських засобів, особливо до нових та перепрофільованих препаратів, а також для моніторингу появи додаткової лікарської стійкості;
  + не застосовується до етіонаміду, оскільки він є ненадійним та погано відтворюваним;
* для ін'єкційних препаратів другого ряду група експертів оцінювала ефективність виявлення стійкості до амікацину лише тому, що канаміцин і капреоміцин більше не рекомендовані для лікування ЛС-ТБ; та
* фенотиповий ТМЧ на основі культури може мати важливе значення для підтвердження чутливості до амікацину в ситуаціях, коли доцільно застосовувати цей препарат, щоб збалансувати ризики і користь.

##### Пріоритети дослідження

Пріоритетними напрямами досліджень в області автоматизованих ТАНК низької складності для виявлення стійкості до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду є наступними:

* точність діагностики в окремих групах пацієнтів (наприклад, діти, люди, які живуть з ВІЛ, пацієнти з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ) та у зразках, що не містять мокротиння;
* вплив діагностичних технологій на прийняття клінічних рішень і результати, важливі для пацієнтів (наприклад, вилікування, смертність, час до постановки діагнозу та час для початку лікування) в усіх популяціях пацієнтів;
* вплив специфічних мутацій на результати лікування людей з ЛС-ТБ;
* використання, інтеграція та оптимізація технологій діагностики в загальному ландшафті тестування та надання медичної допомоги, а також діагностичних шляхів та алгоритмів;
* економічні дослідження, що оцінюють затрати, економічну ефективність та рентабельність різних діагностичних технологій;
* якісні дослідження, які оцінюють справедливість, прийнятність, можливість реалізації та цінність різних діагностичних технологій для кінцевого споживача;
* вплив результатів, що не дають підстав для вжиття заходів (сумнівні, невизначені або недійсні результати), на точність діагностики та результати, які є важливими для пацієнтів;
* оцінка автоматизованих ТАНК низької складності для первинного виявлення ТБ, на додаток до їх використання в якості подальшого тесту для всіх людей з ознаками та симптомами ТБ, дітей та людей, які живуть з ВІЛ; а також
* потенційна корисність виявлення стійкості до *katG* для ідентифікації клонів МЛС-ТБ, які можуть бути пропущені через відсутність мутації в ділянці, що визначає стійкість до рифампіцину (RRDR) (наприклад, клон МЛС-ТБ Есватіні, який має як мутацію *katG S315T*, так і мутацію *rpoB I491F*, що не належить до RRDR).

* + 1. **LPA для лікарських засобів першого ряду**

У 2008 році ВООЗ схвалила використання доступних на ринку LPA для виявлення МБТК у поєднанні зі стійкістю до рифампіцину та ізоніазиду в зразках мокротиння з позитивним результатом мазка (пряме тестування), та в культуральних ізолятах МБТК (непряме тестування). Систематичний огляд того часу оцінив діагностичну точність двох доступних на ринку LPA – аналізу INNO-LiPA Rif.TB (Innogenetics, Гент, Бельгія) та GenoType® MTBDR*plus* (версія 1), далі – Hain версія 1 – і надав докази для схвалення ВООЗ *(37, 38)*. Повідомлялося про високу точність обох тестів у виявленні стійкості до рифампіцину, але їхня діагностична точність для стійкості до ізоніазиду мала нижчу чутливість, незважаючи на високу специфічність. Оскільки даних було недостатньо для стратифікації за результатами мазка, рекомендація ВООЗ щодо використання LPA обмежувалася культуральними ізолятами або зразками мокротиння з позитивним результатом мазка. Відтоді були опубліковані додаткові дані щодо використання LPA; зараз розроблені новіші версії технології LPA, такі як Hain GenoType MTBDRplus (версія 2), далі – Hain версія 2; та інші виробники вийшли на ринок, включаючи Nipro (Токіо, Японія), яка розробила Genoscholar® NTM+MDRTB II, далі – Nipro.

У 2015 році FIND оцінив LPA від Nipro та Hain (версія 2) та порівняв їх із Hain (версія 1). Дослідження показало, що три доступні на ринку LPA, мають схожу точність у виявленні ТБ та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду *(5)*.

###### Таблиця 2.4.2.1 Критерії класу для LPA

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Призначення** | | **Виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів першого та/або другого ряду.** |
| **Принцип дії** | | Аналізи на основі зворотної гібридизації ДНК, або лінійні зонд-аналізи. |
| **Складність** | Реагенти | Реагенти доступні у стандартизованих наборах; можуть вимагати дотримання певних температурних умов зберігання. |
|  | Навички | Потрібні поглиблені технічні навички (наприклад, виконання багатоетапних маніпуляцій зі зразками або реагентами, точне піпетування, досвід роботи з молекулярними методиками). |
|  | Піпетування | Процедура вимагає виконання багатьох етапів точного піпетування. |
|  | Процедура тестування | Може включати кілька етапів обробки зразка перед перенесенням в герметичний контейнер для багатоетапного аналізу.  Ручна або автоматизована екстракція ДНК  Ручна або автоматизована ПЛР в реальному часі  Зворотна гібридизація, що виконується за допомогою спеціального обладнання |
| **Спосіб отримання результату** | | Ручний |
| **Умови використання** | | Молекулярна лабораторія (потребує спеціальної інфраструктури та наявності окремих чітко розділених робочих зон для різних етапів процедури тестування,). |

83

Рекомендація

|  |
| --- |
| **13. Для осіб зі зразком мокротиння з позитивним разультатом мазка, або з культуральним ізолятом МБТК, доступні на ринку молекулярні LPA можуть використовуватися як первинний тест замість фенотипового ТМЧ на основі культуральних методів для виявлення стійкості до рифампіцину та ізоніазиду.**  *(Умовна рекомендація, середня достовірність доказів щодо точності тесту)* |

**Примітки**

1. Ці рекомендації стосуються використання LPA для тестування зразків мокротиння з позитивним резільтатом мазка (пряме тестування), та культуральних ізолятів МБТК (непряме тестування) як з легеневих, так і позалегеневих локалізацій.
2. LPA не рекомендовані для прямого тестування зразків мокротиння з негативним результатом мазка.
3. Ці рекомендації стосуються виявлення МБТК та діагностики МЛС-ТБ, але враховують, що точність виявлення стійкості до рифампіцину та ізоніазиду відрізняється, тож загальна точність діагностики МЛС-ТБ знижується.
4. Ці рекомендації не скасовують потребу в стандартному культуральному ТМЧ, який буде необхідний для визначення стійкості до інших протитуберкульозних препаратів та для відстеження появи додаткової стійкості.
5. Стандартний культуральний ТМЧ до ізоніазиду все ще може використовуватися для обстеження пацієнтів, коли LPA не виявляє стійкості до ізоніазиду. Це особливо важливо для груп населення, що мають високу ймовірність наявності стійкості до ізоніазиду до проведення аналізу.
6. Ці рекомендації стосуються використання LPA для дітей на основі узагальнення даних, отриманих стосовно дорослих.

Опис тесту

LPA – це група тестів на основі ДНК-смужок, які можуть виявляти штам МБТК та визначати його профіль лікарської стійкості за характером зв'язування ампліконів (продуктів ампліфікації ДНК) із зондами, що націлені на специфічні ділянки геному МБТК (для виявлення МБТК), найпоширеніші мутації, пов'язані зі стійкістю до препаратів першого та другого ряду, або відповідну послідовність ДНК дикого типу (для виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів) *(38)*.

LPA базуються на технології зворотної гібридизації на ДНК-смужках і включають три етапи: екстракція ДНК з культуральних ізолятів *M. tuberculosis* або безпосередньо зі зразків пацієнта, потім мультиплексна ПЛР-ампліфікація, а потім зворотна гібридизація з візуалізацією зв'язування ампліконів (або його відсутності) із зондами дикого типу та мутаційними зондами *(8)*.

Хоча LPA технічно складніші у виконанні, ніж тест Xpert MTB/RIF, вони можуть виявляти стійкість до ізоніазиду. Платформи для тестування були розроблені для умов референс-лабораторії і тому найкраще підходять для країн з високим тягарем туберкульозу. Результати можна отримати за 5 годин.

Деякі з цих етапів можна автоматизувати, що робить метод швидшим і надійнішим та знижує ризик контамінації.

Тест-системи Hain версії 1 та 2 включають зонди до *rpo*B для виявлення стійкості до рифампіцину, зонди до *kat*G для виявлення мутацій, пов'язаних з високим рівнем стійкості до ізоніазиду, та зонди промотора до *inh*A для виявлення мутацій, зазвичай пов'язаних із низьким рівнем стійкості до ізоніазиду. Зонди, що використовуються для виявлення дикого типу та специфічних мутацій, однакові для обох версій LPA Hain.

Тест-система Nipro також дозволяє виявляти МБТК та стійкість до рифампіцину та ізоніазиду. Nipro також відрізняє *M. avium*, *M. intracellulare* та *M. kansasii* від інших нетуберкульозних мікобактерій.

Зонди до мутацій гена *rpo*B, *kat*G та промотора *inh*A однакові для трьох тестів, за винятком мутації *kat*G S315N, яка включена в тест-систему Nipro, але відсутня у Hain версії 1 та 2. Існують деякі незначні відмінності у ділянках кодонів дикого типу, що охоплюються тестами Hain версія 1, версія 2 та Nipro.

##### Обґрунтування та докази

У 2015 році ВООЗ замовила оновлений систематичний огляд точності доступних на ринку LPA для виявлення МБТК та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду. Було ідентифіковано загалом 74 дослідження, що містили 94 унікальні набори даних (див. **Веб-додаток** A.7: “FL-LPA”. З цих 94 наборів даних 83 оцінювали Hain версія 1, п'ять — Hain версія 2, і шість — тест Nipro. Лише одне з досліджень провело порівняльне тестування усіх трьох обраних для дослідження LPA, на клінічних зразках при прямому тестуванні та на ізолятах при непрямому. Ці дані були включені як шість окремих наборів даних (9). Жодне дослідження не проводило тестування LPA одночасно на зразках та культуральних ізолятах від одних і тих же пацієнтів, що унеможливило прямі порівняння в межах дослідження.

Після систематичного огляду 2015 року Глобальна програма ВООЗ із боротьби з ТБ у березні 2016 року скликала Групу з розробки настанов (ГРН) для оцінки даних та оновлення рекомендацій стосовно політики 2008 року щодо використання доступних на ринку LPA для виявлення МБТК та стійкості до ізоніазиду та рифампіцину. Запитання формату PICO наведені в **Інформаційному блоці 2.4.2.1.**

LPA порівнювали з фенотиповим культуральним ТМЧ як еталонним стандартом та з комбінованим еталонним стандартом, який поєднував результати генетичного секвенування з результатами фенотипового культурального ТМЧ. Фенотиповий ТМЧ був первинним еталонним стандартом, що застосовувався до всіх учасників для всіх аналізів. Ці аналізи були стратифіковані – по-перше, за чутливістю або стійкістю до рифампіцину чи ізоніазиду (або обох), і по-друге, за типом тестування LPA (непряме тестування або пряме тестування).

85

**Інформаційний блок 2.4.2.1 Запитання формату PICO**

1. Чи слід використовувати LPA для обґрунтування клінічних рішень щодо використання рифампіцину при прямому тестуванні зразків та непрямому тестуванні культуральних ізолятів, отриманих від пацієнтів із симптомами ТБ?
2. Чи слід використовувати LPA для обґрунтування клінічних рішень щодо використання ізоніазиду при прямому тестуванні зразків та непрямому тестуванні культуральних ізолятів, отриманих від пацієнтів із симптомами ТБ?
3. Чи слід використовувати LPA для діагностики МЛС-ТБ у пацієнтів із ознаками та симптомамиТБ?
4. Чи слід використовувати LPA для діагностики ТБ у пацієнтів із симптомами ТБ, але з негативними результатами мікроскопії мазка мокротиння

Декілька досліджень надали дані лише для чутливості (пов'язані з істинно позитивними та хибнонегативними результатами) або лише для специфічності (пов'язані з істинно негативними та хибнопозитивними результатами), але не для обох показників одночасно. Для цих досліджень проводився окремо одновимірний метааналіз оцінок чутливості або специфічності з випадковими ефектами, щоб забезпечити оптимальне використання даних. Результати одновимірного аналізу (з використанням усіх досліджень) порівнювали з результатами двовимірного аналізу підгрупи досліджень, які надали дані для оцінки як чутливості, так і специфічності.

Якщо для досліджуваних тестів було щонайменше чотири дослідження з даними, що стосувалися лише чутливості або лише специфічності, проводився одновимірний метааналіз з випадковими ефектами для оцінки одного узагальненого показника, припускаючи відсутність кореляції між чутливістю та специфічністю. У випадках, коли було менше чотирьох досліджень, або коли на лісових діаграмах спостерігалася значна неоднорідність, що унеможливлювало проведення метааналізу, для цих досліджуваних тестів проводився описовий аналіз. Лісові діаграми візуально оцінювали на предмет неоднорідності між дослідженнями в межах кожного досліджуваного тесту та на узагальнених діаграмах – щодо варіабельності оцінок та ширини області прогнозування (ширша область прогнозування вказує на більшу неоднорідність).

##### Аспекти впровадження

Впровадження тестів LPA для виявлення стійкості до рифампіцину та ізоніазиду не усуває потреби у традиційних культуральних дослідженнях та ТМЧ. Культуральне дослідження та фенотиповий ТМЧ на основі культуральних методів відіграють критично важливу роль у моніторингу відповіді пацієнтів на лікування та у виявленні додаткової стійкості до препаратів другого ряду.

* Впровадження LPA має відбуватися поетапно, починаючи з національних або центральних референс-лабораторій, або тих, що мають підтверджені потужності для проведення молекулярних досліджень. Можливість розширення слід розглядати в контексті планів країни щодо зміцнення лабораторної мережі, наявності відповідного персоналу в периферійних центрах та якості систем транспортування зразків.
* Необхідно забезпечити належну та відповідну лабораторну інфраструктуру та обладнання для дотримання необхідних заходів біобезпеки та запобігання контамінації – обробка зразків для культурального дослідження та процедури роботи з культурами повинні виконуватися в боксах біологічної безпеки в лабораторіях відповідного рівня захисту для роботи з ТБ.
* Лабораторні приміщення для проведення LPA потребують щонайменше трьох окремих кімнат: по одній для екстракції ДНК, для процедур перед ампліфікацією, ампліфікації та процедур після неї. Щоб уникнути контамінації, доступ до молекулярних лабораторій має бути обмеженим, необхідно впровадити односпрямований робочий процес та запровадити суворі протоколи очищення.
* Відповідний лабораторний персонал має пройти навчання для проведення процедур LPA. Персонал має працювати під наглядом старшого співробітника з належною підготовкою та досвідом у проведенні молекулярних аналізів. В пріоритетному порядку потрібно розробити програму зовнішньої оцінки якості для лабораторій, що використовують LPA.
* Необхідно створити механізми для швидкого повідомлення результатів LPA лікарям, щоб забезпечити пацієнтам переваги ранньої діагностики. Та сама інфраструктура, що використовується для проведення LPA першого ряду, може також використовуватися для проведення LPA другого ряду.
* Тести LPA призначені для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду шляхом прямого тестування оброблених зразків мокротиння та непрямого тестування ізолятів культур МБТК. Використання LPA з іншими респіраторними зразками (наприклад, з БАЛ або шлункового аспірату) чи позалегеневими зразками (наприклад, зразками тканин, СМР або іншими біологічними рідинами) не було належним чином оцінено.
* Наявність препаратів другого ряду критично важлива у випадку виявлення стійкості до рифампіцину чи ізоніазиду, або до обох препаратів.
* Для пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ рекомендується використання LPA другого ряду для виявлення додаткової стійкості до протитуберкульозних препаратів другого ряду.

##### Пріоритети досліджень

* Поглиблення розуміння кореляції між виявленням мутацій, що зумовлюють стійкість, за допомогою культурального ТМЧ та результатами лікування пацієнтів.
* Огляд доказових даних для підтвердження або перегляду різних критичних концентрацій, що використовуються в методах культурального ТМЧ.
* Визначення межі виявлення для LPA у виявленні гетерорезистентності.
* Визначення потреб у навчанні, оцінці компетентності та забезпеченні якості.
* Збір додаткових доказових даних щодо впливу на смертність від початку належного лікування МЛС-ТБ
* Дотримання STARD для майбутніх діагностичних досліджень.
* Проведення для кожної країни аналізів економічної ефективності та аналізів витрат і вигод, пов’язаних з використанням LPA в різних місцях реалізації програм.

##### LPA другого ряду

Генотипові (молекулярні) методи мають значні переваги для розширення програмного ведення та епіднагляду за ЛС-ТБ, оскільки вони пропонують швидку діагностику, стандартизоване тестування, потенціал для високої пропускної здатності та менші вимоги до лабораторної біобезпеки. Молекулярні тести для виявлення лікарської стійкості – наприклад, тест GenoType MTBDRsl (Hain Lifescience, Нерен, Німеччина), далі – MTBDR*sl (10)* – продемонстрували свою перспективність для діагностики ЛС-ТБ. Ці тести швидкі (можуть бути виконані за один робочий день) і виявляють наявність мутацій, пов’язаних із лікарською стійкістю. MTBDR*sl* належить до категорії молекулярно-генетичних тестів, що називаються LPA другого ряду (SL-LPA).

87

Система MTBDR*sl* (версія 1.0) була першою доступною на ринку системою на основі SL-LPA для виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів другого ряду. У 2015 році виробник розробив та випустив у продаж версію 2.0 тесту MTBDR*sl*. Версія 2.0 виявляє мутації, пов'язані зі стійкістю до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду (ІПДР), які виявлялися версією 1.0, а також додаткові мутації. Після встановлення діагнозу МЛС/Риф-ТБ SL-LPA може використовуватися для виявлення додаткової стійкості до препаратів другого ряду.

Тест-система MTBDR*sl* містить зонди для виявлення мутацій у генах, які пов’язані зі стійкістю або до фторхінолонів, або до ІПДР (*gyr*A та *rrs* для версії 1.0, а також ці гени плюс *gyr*B та промотор *eis* для версії 2.0). Наявність мутацій у цих ділянках не обов'язково означає стійкість до всіх препаратів у межах певного класу. Однак конкретні мутації в цих ділянках можуть бути пов'язані з різними рівнями стійкості (тобто різними мінімальними інгібуючими концентраціями) до кожного препарату в межах цих класів. Ступінь перехресної стійкості на даний момент не повністю вивчений.

##### Рекомендації

|  |
| --- |
| **14. Для пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ SL-LPA може використовуватися як первинний тест для виявлення стійкості до фторхінолонів замість фенотипового ТМЧ на основі культуральних методів.**  *(умовна рекомендація, середня достовірність доказових даних щодо точності тесту)* |

|  |
| --- |
| **15. Для пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ SL-LPA може використовуватися як первинний тест для виявлення резистентності до ІПДР замість фенотипового ТМЧ на основі культуральних методів**  *(умовна рекомендація, низька достовірність доказових даних щодо точності тесту)* |

###### Примітки

* Ці рекомендації стосуються використання SL-LPA для тестування зразків мокротиння (пряме тестування) та ізолятів культур *M. tuberculosis* (непряме тестування) як з легеневих, так і позалегеневих локалізацій. Пряме тестування зразків мокротиння дозволяє раніше розпочати належне лікування.
* Ці рекомендації стосуються прямого тестування зразків мокротиння від пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, незалежно від результату мікроскопії мазка. Враховано, що частота невизначених результатів є вищою при тестуванні зразків мокротиння з негативним результатом мазка, порівняно зі зразками з позитивним результатом мазка.
* Ці рекомендації не усувають потреби у проведені традиційного фенотипового ТМЧ, який буде необхідний для підтвердження стійкості до інших препаратів та для моніторингу появи додаткової лікарської стійкості.
* Традиційний фенотиповий ТМЧ можна використовувати при обстеженні пацієнтів з негативними результатами SL-LPA, особливо в групах населення, які мають високу ймовірність наявності стійкості до фторхінолонів або ІПДР (або до обох) до проведення аналізу.
* Ці рекомендації стосуються використання SL-LPA у дітей з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ на основі узагальнення даних, отриманих стосовно дорослих.
* Виявлені за допомогою SL-LPA мутації, що зумовлюють стійкість, тісно корелюють з фенотиповою стійкістю до офлоксацину та левофлоксацину.
* Виявлені за допомогою SL-LPA мутації, що зумовлюють стійкість, тісно корелюють з фенотиповою стійкістю до ІПДР.
* Враховуючи високу специфічність у виявленні стійкості до фторхінолонів та ІПДР, позитивні результати SL-LPA можуть використовуватися для обґрунтування впровадження належних заходів інфекційного контролю.

##### Опис тесту

SL-LPA базуються на тому ж принципі, що й LPA першого ряду. Процедура аналізу може виконуватися **прямо**, використовуючи оброблений зразок мокротиння, або **непрямо**, використовуючи ДНК, після виділення та ампліфікації з культури *M. tuberculosis*. Пряме тестування включає наступні етапи:

1. Деконтамінація (наприклад, натрій гідроксидом) та концентрування зразка мокротиння шляхом центрифугування.
2. Виділення та ампліфікація ДНК.
3. Виявлення продуктів ампліфікації методом зворотної гібридизації.
4. Візуалізація за допомогою кольорової реакції з лужною фосфатазою, кон'югованою зі стрептавідином.

Непряме тестування включає лише етапи 2–4. Спостерігаючи за смугами, кожна з яких відповідає зонду дикого типу або генотипу стійкості, можна визначити профіль лікарської чутливості аналізованого зразка. Аналіз можна виконати протягом одного робочого дня. Докладніша інформація щодо процесу тестування та практична підтримка щодо впровадження міститься в «Практичному посібнику ВООЗ. Модуль 3: Діагностика» (WHO operational handbook. Module 3: diagnosis.)

Досліджуваним тестом виступав MTBDR*sl*., версії 1.0 та 2.0. Ці SL-LPA виявляють специфічні мутації, пов’язані зі стійкістю до класу фторхінолонів (включаючи офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин та гатифлоксацин) та ІПДР (включаючи канаміцин, амікацин та капреоміцин) у МБТК. Версія 1.0 виявляє мутації у ділянці гена *gyr*A, що визначає стійкість до хінолонів (кодони 85–97), та гена *rrs* (кодони 1401, 1402 та 1484), а у версії 2.0 тесту додано виявлення мутацій у ділянці гена *gyr*B, що визначає стійкість до хінолонів (кодони 536–541), та у промоторній ділянці гена *eis* (кодони з –10 до –14) *(40)*. Тому очікується, що версія 2.0 матиме підвищену чутливість у виявленні стійкості до цих класів препаратів. Крім того, хоча версія 1.0 включала виявлення мутацій у гені *emb*B, які можуть кодувати стійкість до етамбутолу, це було виключено з версії 2.0 через його статус як протитуберкульозного препарату першого ряду. Тому в цьому огляді не визначалася точність щодо стійкості до етамбутолу.

Необхідно більше даних для кращого розуміння кореляції між наявністю певних мутацій, що зумовлюють стійкість до фторхінолонів, фенотиповою стійкістю за ТМЧ та результатами лікування пацієнтів.

##### Обґрунтування та докази

У березні 2016 року Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом скликала ГРН для оцінки наявних даних щодо використання тест-системи MTBDR*sl*. ВООЗ замовила проведення систематичного огляду щодо точності та клінічного використання тест-систем для виявлення мутацій, пов'язаних зі стійкістю до фторхінолонів та ІПДР, у людей з МЛС/Риф-ТБ.

89

Запитання формату PICO у **Вставці 2.4.3.1** були розроблені, щоб слугувати основою для пошуку, відбору та аналізу доказових даних.

**Інформаційний блок 2.4.3.1**

**Запитання формату PICO**

1. **Чи слід використовувати тест-систему MTBDR*sl* для** **обґрунтування клінічних рішень щодо використання фторхінолонів у пацієнтів із підтвердженим МЛС/Риф-ТБ?**

 Пряме тестування (стратифіковане за градацією мазка: мазок негативний; мінімальний; 1+; ≥2+).

 Непряме тестування.

1. **Чи слід використовувати тест-систему MTBDR*sl* для обґрунтуваннія клінічних рішень щодо використання ІПДР у пацієнтів із діагностованим МЛС/Риф-ТБ?**

 Пряме тестування (стратифіковане за градацією мазка: мазок негативний; мінімальний; 1+; ≥2+).

 Непряме тестування.

Було виявлено 29 унікальних досліджень. Із них у 26 оцінювали тест-систему MTBDRsl версії 1.0 (включаючи 21 дослідження з оригінального Кокрейнівського огляду). У 3 дослідженнях (одному опублікованому та двох неопублікованих) оцінювали версію 2.0. Дані для версій 1.0 та 2.0 тест-системи MTBDR*sl* аналізували окремо. Для первинного аналізу в якості еталонного стандарту використовували фенотиповий ТМЧ на основі культуральних методів. Ці аналізи були стратифіковані, по-перше, за чутливістю або стійкістю до певного препарату, і по-друге, за типом тестування SL-LPA (непряме тестування або пряме тестування).

##### Ефективність SL-LPA при аналізі зразків мокротиння та культуральних ізолятів

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ позитивний результат SL-LPA на стійкість до фторхінолонів (як класу) або стійкість до ІПДР (як групи) можна вважати достовірним. Точність діагностики SL-LPA є подібною при виконанні безпосередньо на зразках мокротиння або непрямо на ізолятах культури *M. tuberculosis*.

Враховуючи достовірність позитивного результату та здатність тесту надавати результати швидко, ГРН вважала, що можна розглядати використання SL-LPA як первинного тесту на стійкість до фторхінолонів та, у відповідних випадках, ІПДР. Однак, коли тест показує негативний результат, може бути необхідним фенотиповий ТМЧ на основі культуральних методів, особливо в умовах високої передтестової ймовірності стійкості до фторхінолонів або ІПДР (або до обох). Використання SL-LPA у рутинній практиці має скоротити час діагностики стійкості до фторхінолонів та, у відповідних випадках, ІПДР, особливо при використанні для прямого тестування зразків мокротиння пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ. Раннє виявлення лікарської стійкості має дозволити раніше призначити пацієнту належну терапію та покращити результати лікування. Загалом, тест демонструє добрі результати при прямому тестуванні зразків мокротиння від пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ, хоча частота невизначених результатів є вищою при тестуванні зразків мокротиння з негативним результатом мазка, порівняно зі зразками з позитивним результатом мазка.

Якщо тест-система MTBDR*s* використовується для прямого тестування зразків мокротиння з негативним результатом мазка від групи пацієнтів з підтвердженим ЛС-ТБ, до 44% результатів

можуть бути невизначеними (менше для версії 2.0, хоча даних дуже мало), тож потребуватимуть повторного або додаткового тестування. Однак, якби той самий тест застосовувався для тестування зразків мокротиння з позитивним результатом мазка від пацієнтів без підтвердженого ТБ або ЛС-ТБ (тобто пацієнтів з підозрою на ЛС-ТБ), частота невизначених результатів тесту була б значно вищою. Враховуючи чутливість та специфічність тесту при виконанні SL-LPA безпосередньо на мокротинні, ГРН вважала, що SL-LPA можна використовувати для тестування всіх зразків мокротиння від пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ, незалежно від того, чи результат мікроскопії позитивний чи негативний.

З причин, зазначених вище (недостатність даних через замалу кількість досліджень версії 2.0), тут не представлені результати для версії 2.0. Щодо MTBDR*sl* версії 2.0 було мало даних або вони були надто неоднорідні для об'єднання в метааналіз чи для порівняння непрямого та прямого тестування.

У трьох дослідженнях оцінювали систему MTBDR*sl* версії 2.0 на 562 учасниках, включаючи 111 підтверджених випадків ТБ зі стійкістю до фторхінолонів, визначеною шляхом непрямого тестування на культурі *M. tuberculosis* порівняно з фенотиповим ТМЧ на основі культуральних методів в якості еталонного стандарту. За оцінками чутливість становила 84%-100%, а специфічність – 99%-100%.

Стосовно деталей про концентрації препаратів, використаних в ТМЧ на основі культуральних методів для оцінки ефективності SL-LPA у кожному включеному в розгляд дослідженні див. **Веб-додаток B.15** «Концентрації препаратів, що використовуються у ТМЧ на основі культуральних методів з використанням SL-LPA» **(***Drug concentrations used in culture-based DST SL-LPA)*

##### Аспекти впровадження

SL-LPA потрібно використовувати лише для тестування зразків від пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ. Впровадження SL-LPA не усуває потреби у можливостях для проведення традиційного культурального дослідження та ТМЧ. Незважаючи на добру специфічність SL-LPA для виявлення стійкості до фторхінолонів та ІПДР, культуральне дослідження та фенотиповий ТМЧ є необхідними для повного виключення стійкості до цих класів препаратів, а також до інших препаратів другого ряду. Потрібно врахувати наступні аспекти впровадження:

* SL-LPA не можуть визначати стійкість до окремих препаратів із класу фторхінолонів. Виявлені за допомогою SL-LPA мутації, що зумовлюють стійкість, тісно корелюють з фенотиповою стійкістю до офлоксацину та левофлоксацину.
* Мутації в деяких ділянках (наприклад, промотора *eis*) можуть зумовлювати стійкість до одного препарату в класі більшою мірою, ніж до інших препаратів у межах цього класу. Наприклад, мутація C14T у гені eis пов’язана з стійкістю до канаміцину у штамів зі Східної Європи.
* SL-LPA потрібно використовувати для прямого тестування зразків мокротиння, незалежно від негативного або позитивного результату мазка цих зразків.
* SL-LPA призначені для виявлення ТБ та стійкості до фторхінолонів та ІПДР зі зразків мокротиння. Достатня оцінка інших респіраторних зразків (наприклад, БАЛ та шлункових аспіратів) або позалегеневих зразків (зразків тканин, СМР або інших біологічних рідин) не проводилась.
* Культуральне дослідження та фенотиповий ТМЧ відіграють критично важливу роль у моніторингу відповіді пацієнта на лікування та у виявленні додаткової стійкості до препаратів другого ряду під час лікування.
* SL-LPA підходять для використання на рівні центральної або національної референс-лабораторії. Їх також можна використовувати на регіональному рівні, якщо може бути забезпечена відповідна інфраструктура (необхідні три окремі кімнати).

91

* Усі пацієнти, виявлені за допомогою SL-LPA, повинні мати доступ до належного лікування та допоміжних лікарських засобів.

##### Пріоритети досліджень

* Поглиблення розуміння кореляції між виявленням мутацій, що зумовлюють стійкість, результатами фенотипового ТМЧ та результатами лікування пацієнтів.
* Поглиблення знань щодо кореляції між наявністю специфічних мутацій, виявлених за допомогою SL-LPA, та мінімальними інгібуючими концентраціями для окремих препаратів у межах класів фторхінолонів та ІПДР.

Визначення межі виявлення SL-LPA для виявлення гетерорезистентності.

* Збір додаткових доказових даних щодо впливу MTBDR*sl* на призначення належного лікування МЛС-ТБ та смертність.
* Сприяння дотриманню рекомендацій, викладених у положеннях STARD *(11)*, під час проведення майбутніх досліджень для покращення якості звітування.
* Проведення для кожної країни аналізів економічної ефективності та аналізів витрат і вигод пов’язаних з використанням SL-LPA у різних місцях реалізації програм.

##### ТАНК високої складності на основі гібридизації для виявлення стійкості до піразинаміду

Піразинамід - це важливий антибіотик для лікування як лікарсько-чутливого ТБ, так і ЛС-ТБ завдяки його унікальній здатності знищувати персистуючі бацили та синергійному ефекту з іншими антибіотиками. Монорезистентність до піразинаміду зустрічається рідко, однак, стійкість до піразинаміду тісно пов'язана з МЛС/Риф-ТБ. За оцінками, 30–60% випадків МЛС/Риф-ТБ також є стійкими до піразинаміду. Таким чином, важливо виявляти наявність стійкості до піразинаміду у людей з діагностованим Риф-ТБ, щоб лікарі могли прийняти обґрунтовані рішення щодо включення чи виключення піразинаміду зі схеми лікування. ТАНК високої складності на основі гібридизації може використовуватися для діагностики стійкості до піразинаміду на ізолятах пацієнтів, однак виконання цього тесту потребує належної інфраструктури та кваліфікованого персоналу.

##### Рекомендація

|  |
| --- |
| **16. У людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації може використовуватися для аналізу ізолятів культури *M. tuberculosis* з метою виявлення стійкості до піразинаміду замість фенотипового ТМЧ на основі культуральних методів.**  *(Умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказових даних щодо точності діагностики)* |

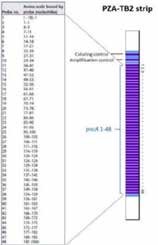
Щодо підгруп, які потрібно розглянути в контексті цієї рекомендації, жодних особливих зауважень не потрібно (наприклад, для дітей, людей, які живуть з ВІЛ, та осіб з позалегеневим ТБ), оскільки тест рекомендований для аналізу культуральних ізолятів.

##### Опис тесту

Компанія Nipro (Осака, Японія) розробила Genoscholar™ PZA-TB – технологію на основі LPA зі зворотньою гібридизацією для виявлення стійкості до піразинаміду *(12)*. Ця тест-система - це доступний на ринку швидкий молекулярний тест для виявлення стійкості до піразинаміду. Порівняно з LPA MTBDR*plus* та MTBDR*sl*, LPA Genoscholar PZA-TB не містить специфічних зондів до мутацій, оскільки мутації, що спричиняють стійкість, широко розповсюджені по всьому гену *pnc*A і немає мутацій, які переважають.

Тест-система Genoscholar PZA-TB націлена на фрагмент довжиною 700 пар основ (по), охоплює весь ген *pnc*A та промотор до нуклеотиду –18 еталонного штаму H37Rv дикого типу.

###### Рис. 2.4.4.1 Смужка Nipro GenoScholar PZA-TB II (а) та вміст набору Nipro GenoScholar PZA-TB II (б)

****



a



b

ДНК, виділена з культур, ампліфікується за допомогою праймерів методом ПЛР. Потім ДНК гібридизується з комплементарними олігонуклеотидними зондами, що зв’язані зі смужкою мембрани. Потім додають стрептавідин, мічений лужною фосфатазою, для зв'язування з будь-якими гібридами, що утворилися на попередньому етапі. Далі додають субстрат, і ферментативна реакція призводить до утворення фіолетових смуг, які інтерпретують візуально. Відсутність зв'язування із зондом до дикого типу вказує на наявність мутації. У першій версії тесту були 47 зондів, які охоплювали промотор *pnc*A та відкриту рамку зчитування.

У другій версії було 48 зондів, три з яких (*pnc*A 16, 17 та 35) відповідають "тихим" мутаціям, що відомі як генетичні маркери, не пов'язаними зі стійкістю до піразинаміду: Gly60Gly (зонд 16), Ser65Ser (зонд 17) та Thr142Thr (зонд 35).

##### Обґрунтування та докази

Тест-система Genoscholar PZA-TB LPA, яка вже доступна на ринку, може потенційно бути впроваджена для діагностики стійкості до піразинаміду у рутинній практиці. Однак, об’єм опублікованих даних щодо діагностичної точності цієї тест-системи обмежений. Цей систематичний огляд з метааналізом мав на меті допомогти в узагальненні всіх наявних даних, щоб зрозуміти діагностичну точність тест-системи на основі LPA для виявлення стійкості до піразинаміду у пацієнтів із ТБ, щоб надати довідкові матеріали для осіб, що формують політики, та лікарів.

93

Глобальна програма ВООЗ із боротьби з ТБ ініціювала оновлення чинних настанов та замовила проведення систематичного огляду щодо використання ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення стійкості до піразинаміду у людей з ознаками та симптомами ТБ.

Два запитання формату PICO були сформульовані, щоб слугувати основою для пошуку, відбору та аналізу доказових даних:

1. Чи слід використовувати ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для аналізу зразків мокротиння з метою діагностики стійкості до піразинаміду у пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим легеневим ТБ, незалежно від стійкості до рифампіцину, порівняно з фенотиповим ТМЧ на основі культуральних методів або комбінованим еталонним стандартом?
2. Чи слід використовувати ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для аналізу ізолятів для діагностики стійкості до піразинаміду у пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим легеневим ТБ, незалежно від стійкості до рифампіцину, порівняно з фенотиповим ТМЧ на основі культуральних методів?

Пошук проводився в базах даних PubMed, Web of Science та Embase. Він здійснювався без обмежень за мовою чи датою. Пошуковий запит був таким: (PZA АБО pyrazinamide [піразинамід] АБО *pnc*A) ТА (tuberculosis [туберкульоз]) ТА (“line-probe assay” [лінійний зонд-аналіз] АБО LPA АБО “hybridization-based technology” [технологія на основі гібридизації]). Крім того, ми звернулися до компанії Nipro (Осака, Японія) для виявлення неопублікованих даних.

Мікробіологічний еталонний стандарт визначався або як фенотиповий ТМЧ на основі культуральних методів, виконаний з використанням рідкофазної тест-системи BD MGIT 960 PZA або іншої прийнятної тест-системи для фенотипового аналізу, або як генотиповий ТМЧ, виконаний з використанням або таргетного секвенування гена *pnc*A, або повногеномного секвенування. У випадку генотипового ТМЧ, усі зразки з геном *pnc*A дикого типу визначалися як чутливі, тоді як ген *pnc*A з будь-якою зміною вважався стійким, що опосередковано класифікувало б "тихі" мутації як стійкі. На противагу цьому, комбінований еталонний стандарт визначався шляхом класифікації всіх зразків з геном *pnc*A дикого типу, “тихими” мутаціями в *pnc*A та нейтральними мутаціями як чутливих, тоді як будь-який інший варіант гена *pnc*A вважався стійким *(13)*.

Узагальнення даних було структуровано навколо двох попередньо сформульованих запитань формату PICO, як зазначено нижче. Три веб-додатки надають додаткову інформацію, а саме:

* деталі досліджень, включених до поточного аналізу (**Веб-додаток A.9**: «ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації» *(High complexity reverse hybridization-based NAATs*);
* резюме результатів та деталі оцінки якості доказових даних (**Веб-додаток A.9**: «ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації»); та
* резюме висновків експертів ГРН (**Веб-додаток A.9**: «ТАНК високої складності на

основі зворотної гібридизації»).

###### PICO 1: Чи слід використовувати ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для аналізу зразків мокротиння з метою діагностики стійкості до піразинаміду у пацієнтів із мікробіологічно підтвердженим легеневим ТБ, незалежно від стійкості до рифампіцину, порівняно з фенотиповим ТМЧ на основі культуральних методів або комбінованим еталонним стандартом?

Із трьох досліджень, куди сумарно буди включені 122 учасники, були отримані дані для оцінки цих ТАНК з точки зору виявлення стійкості до піразинаміду. Це були два дослідження (101 учасник) з фенотиповим еталонним стандартом на основі культуральних методів та одне дослідження (21 учасник) з генотиповим еталонним стандартом.

Кількість досліджень та учасників була визнана недостатньою для формулювання висновку щодо діагностичної точності ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для аналізу мокротиння.

**PICO 2: Чи слід використовувати ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для аналізу ізолятів з метою діагностики стійкості до піразинаміду у пацієнтів із мікробіологічно підтвердженим легеневим ТБ, незалежно від стійкості до рифампіцину, порівняно з фенотиповим ТМЧ на основі культуральних методів?**

Із семи досліджень, куди сумароно були включені 964 учасники, були отримані дані для оцінки цих ТАНК з точки зору виявлення стійкості до піразинаміду у порівнянні з фенотиповим еталонним стандартом на основі культуральних методів (**Рис. 2.4.4.2**).

У дослідженнях спостерігалася систематична похибка відбору, оскільки в них відбирали ізоляти із широким спектром різних мутацій гена *pnc*A, а не репрезентативну вибірку з популяції. Тож якість доказових даних було знижено на один рівень через ризик систематичної похибки. Включені в огляд дослідження не стосувалися безпосередньо питання огляду, тому якість доказових даних було знижено на один рівень через їхню опосередкованість. Результати досліджень Burhan та дослідження Rienthong щодо показників чутливості вибивалися із загальної картини порівняно з іншими дослідженнями; тому якість доказових даних було знижено на один рівень через неузгодженість. Враховуючи ці оцінки разом, якість (достовірність) доказових даних була оцінена як дуже низька для чутливості та низька для специфічності.

###### Рис. 2.4.4.2 Лісова діаграма з даними включених досліджень щодо виявлення стійкості до піразинаміду, незалежно від стійкості до рифампіцину. Еталонним стандартом був фенотиповий ТМЧ на основі культуральних методів



**Дослідження TP FP FN TN Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ) Чутливість (95% ДІ) Специфічність (95% ДІ)**

ДІ: довірчий інтервал; FN: хибнонегативний результат; FP: хибнопозитивний результат; TN: істинно негативний результат; TP: істинно позитивний результат



Загальна чутливість для виявлення стійкості до піразинаміду в цих семи дослідженнях коливалася від 36% до 100%, а специфічність – від 96% до 100%. **Об'єднана чутливість становила 81,2% (95% ДІ:** 75,4–85,8%), а специфічність – 97,8% (95% ДІ: 96,5–98,6%).

Стосовно деталей щодо діагностичної точності ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації, включаючи порівняння з генотиповими та комбінованими еталонними стандартами, див. **Веб-додаток 4.17**: «ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації: діагностична точність для виявлення стійкості до піразинаміду. Систематичний огляд» *(High complexity reverse hybridization-based NAATs: diagnostic accuracy for detection of resistance to pyrazinamide. A systematic review).*

95

##### Аналіз економічної ефективності

Цей розділ відповідає на наступне додаткове запитання:

Якими є порівняльна вартість, фінансова доступність та економічна ефективність впровадження ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації?

Було проведено систематичний огляд, зосереджений на економічних оцінках ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації. Було здійснено пошук нових досліджень, опублікованих у період з 1 січня 2010 року до 17 вересня 2020 року, у чотирьох онлайн-базах даних (Embase, Medline, Web of Science та Scopus). Списки літератури всіх відповідних статей, настанов та оглядів були переглянуті на предмет наявності додаткових досліджень. Також було встановлено контакт з експертами та виробниками тестів для виявлення будь-яких додаткових неопублікованих досліджень.

Метою огляду було узагальнити наявні економічні дані та глибше зрозуміти витрати, економічну ефективність та фінансову доступність ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації.

Не було виявлено жодних опублікованих досліджень, які б оцінювали витрати або економічну ефективність використання доступних на ринку ТАНК високої складності на основі гібридизації (Genoscholar PZA-TB II, компанія Nipro, Японія). Із кількох джерел вдалося отримати непрямі дані. Було виявлено чотири дослідження, що вивчали інші доступні на ринку LPA (Genotype MTBDRsl та MTBDRplus, Hain Lifescience).

LPA Genoscholar PZA був розроблений для використання з автоматизованою системою MultiBlot від Nipro; однак, нещодавнє неопубліковане дослідження12 продемонструвало, що Twincubator від Hain Lifescience може успішно використовуватися з цим LPA. Це відкриття може полегшити впровадження LPA Genoscholar PZA в окремих установах, де обладнання Hain Lifescience уже використовується.

*Наскільки великі вимоги до ресурсів (витрати)?*

В опублікованих дослідженнях не було знайдено прямих даних щодо загального об’єму необхідних ресурсів. Вимоги до ресурсів включають закупівлю тест-наборів (LPA Genoscholar PZA: 16 доларів США / лише витратні матеріали для тест-набору) та обладнання, вартість якого становить 14 000 доларів США. Операційні витрати часто в кілька разів перевищують вартість тест-наборів (і будуть відрізнятися залежно від місця), але зазвичай не беруться до уваги в розрахунках. Компанія Nipro сподівається, що вдасться досягти подальшого зниження вартості тестів, коли продукт Genoscholar PZA-TB II буде поширюватися глобально.

Вартість одного тесту для Genotype MTBDRsl та MTBDRplus коливалася від 23,46 до 108,70 доларів США *(14–15)*, причому вища вартість одного тесту була в таких країнах, як Китай та Південна Африка, що значною мірою зумовлено вищими заробітними платами персоналу та операційними витратами. Екстраполяцію даних про вартість одного тесту для інших LPA слід проводити з обережністю. Відповідні оцінки не призначені для прямого перенесення на інші умови. Тим не менш, ці непрямі дані свідчать про те, що загальна вартість одного тесту Genoscholar PZA-TB II, імовірно, у кілька разів вища за вартість витратних матеріалів для одного тесту (16 доларів США).

12 Leen Rigouts: Validation study of Genoscholar PZA LPA in three Supranational TB Reference Laboratories.

Вплив на бюджет залежатиме від поточного стандарту надання допомоги, діагностичних маршрутів та шляхів надання допомоги, а також пов'язаного з цим використання ресурсів.

*Яка достовірність даних щодо вимог до ресурсів (витрат)?*

Пов'язані з тест-наборами та обладнанням прямі витрати, відомі, але не були досліджені декілька важливих аспектів стосовно використання ресурсів (наприклад, час персоналу, а також накладні та операційні витрати, пов'язані з впровадженням Genoscholar PZA-TB II). Відмінності у використанні ресурсів між Genoscholar PZA-TB II та наявними підходами будуть залежати від місць, де використовуються різні методи фенотипного та генотипового ТМЧ. Також існує значна варіабельність у витратах на час персоналу та операційних витратах (наприклад, залежно від обсягу тестування) в різних місцях.

*Економічна ефективність інтервенції свідчить на користь цієї інтервенції чи порівнюваного методу?*

Не було виявлено жодного дослідження економічної ефективності використанням Genoscholar PZA-TB II. Не рекомендується проводити екстраполяцію даних про економічну ефективність інших LPA через відмінності в діагностичній точності, поширеності стійкості та каскаді тестування і лікування.

Стосовно деталей щодо узагальнення та аналізу економічних даних див. **Веб-додаток 4.9**: «Систематичний огляд літератури щодо економічних даних для ТАНК для виявлення ТБ та ЛС-ТБ у дорослих та дітей» (*Systematic literature review of economic evidence for NAATs to detect TB and DR-TB in adults and children*)

##### Точка зору користувачів

Цей розділ відповідає на наступні запитання щодо думок та поглядів **ключових інформантів стосовно використання ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації:**

* Чи існує значна невизначеність або варіабельність у тому, наскільки основні результати цінні для кінцевих користувачів?
* Яким буде вплив на справедливість у сфері охорони здоров'я?
* Чи прийнятна інтервенція для ключових зацікавлених сторін?
* Чи реалізація інтервенції практично можлива?

##### Результати огляду та інтерв'ю

Основні результати систематичного огляду та інтерв'ю наведені нижче. Якщо інформація отримана з огляду, вказується рівень достовірності в QES (якісний синтез доказів). Якщо вона отримана з інтерв'ю, додається позначка «*Інтерв'ю*».

Чи існує значна невизначеність або варіабельність у тому, наскільки основні результати цінні для кінцевих користувачів?

* **Пацієнти** в умовах високого тягаря ТБ цінують:
  + отримання точного діагнозу та досягнення діагностичної визначеності (нарешті дізнатися, «що зі мною не так»);
  + уникнення затримок у діагностиці, оскільки вони посилюють наявні фінансові труднощі та емоційні й фізичні страждання, і змушують пацієнтів почуватися винними за зараження інших (особливо дітей);
  + наявність доступних медичних закладів; та
  + зменшення витрат, пов'язаних з діагностикою (наприклад, витрати на проїзд, втрата робочого часу), як важливі результати діагностики.

*QES: середній рівень достовірності*

97

* ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації відповідає деяким уподобанням та цінностям персоналу лабораторій та лікарів, оскільки цей тест:
  + надає швидші результати щодо стійкості до піразинаміду, ніж інші доступні методи (наприклад, ТМЧ на основі культуральних методів);
  + може надавати інформацію про різні рівні концентрації; та
  + спрямований на препарат першого ряду, який широко використовується в лікуванні ТБ.

*Інтерв'ю*

Яким буде вплив на справедливість у сфері охорони здоров'я?

Вплив на справедливість у сфері охорони здоров'я буде подібним до впливу автоматизованих ТАНК помірної складності (Розділ 2.1.2), а також включатиме наступне:

* Тривалі затримки в діагностиці, недостатнє використання діагностичних засобів, відсутність закладів для діагностики ТБ на нижчих рівнях медичної допомоги та надмірна кількість критеріїв відбору ускладнюють доступ до своєчасного та точного тестування і лікування, особливо для вразливих груп населення.

*QES: високий рівень достовірності*

*За результатами інтерв'ю, це також поширюється на три досліджувані тести*

* Персонал та керівники висловили занепокоєння щодо сталості фінансування та технічного обслуговування, складних конфліктів інтересів між донорами та виконавцями, а також стратегічного та справедливого використання ресурсів, що ускладнює забезпечення справедливого доступу до діагностики із використанням картриджів.

*QES: високий рівень достовірності*

* Для пацієнтів доступ до чіткої, зрозумілої та надійної інформації про те, які діагностичні засоби для ТБ їм доступні та як інтерпретувати результати, є життєво важливим компонентом справедливості. Відсутність такого доступу - це велика перешкода для пацієнтів.

*Інтерв'ю*

* Варіанти лікування мають відповідати новим діагностичним засобам. Важливо покращити доступ до лікування на основі нових діагностичних засобів, а також покращити доступ до діагностики для нових варіантів лікування.

*Інтерв'ю*

* Швидкість, з якою змінюються рекомендації ВООЗ, не відповідає швидкості, з якою багато національних програм здатні їх впроваджувати. Це призводить до неоднорідного доступу до нових діагностичних засобів та лікування ТБ:
  + між країнами (тобто між тими, які можуть, і тими, які не можуть швидко адаптуватися до частих змін у сфері діагностики ТБ; та
  + всередині країн (тобто між пацієнтами, які можуть і не можуть дозволити собі приватну систему охорони здоров'я, що краще обладнана для швидкого впровадження нових діагностичних засобів та політик). *Інтерв'ю*

Чи прийнятна інтервенція для ключових зацікавлених сторін?

* Прийнятність ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації залежить від того, наскільки ефективно тест працює з різними зразками, оскільки персонал лабораторії ставить під сумнів ефективність методів LPA для зразків з негативним результатом мазка. Якщо зразки необхідно культивувати перед проведенням LPA на піразинамід, це може нівелювати переваги швидшого отримання результатів цього методу порівняно з фенотиповим ТМЧ для піразинаміду. Прийнятність також залежить від того, наскільки точно тест виявляє мутації, специфічні для стійкості до піразинаміду. В певних місцях лікарі та персонал лабораторії можуть потребувати додаткових роз’яснень та обґрунтувань щодо пріоритетності саме цього тесту на лікарський препарат, враховуючи, що він наразі не входить до стандартної процедури ТМЧ.
* Специфічні проблеми з практичною реалізацією (вимоги до навчання та інфраструктури, якість зразків, система інтерпретації результатів), загальні проблеми з практичною реалізацією (визначені шляхом інтерв’ю та QES) та накопичені затримки ризикують нівелювати додаткову цінність та переваги, визначені користувачами (наприклад, уникнення затримок та отримання інформації про лікарську стійкість). *(QES, високий рівень достовірності, інтерв'ю)*

Чи реалізація інтервенції практично можлива?

* Впровадження LPA для виявлення стійкості до піразинаміду ускладнюється через значну потребу в навчанні та лабораторній інфраструктурі, необхідні для реалізації цього методу. Можливість реалізації також залежить від наявності автоматизованої системи інтерпретації, оскільки результати важко інтерпретувати. *Інтерв'ю*

##### Аспекти впровадження

Фактори, які потрібно враховувати при впровадженні ТАНК високої складності на основі гібридизації для виявлення стійкості до піразинаміду, наведені нижче:

* Існують певні занепокоєння щодо складності інтерпретації. Велика кількість смуг ускладнює зчитування результату ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації.
* Місцеві епідеміологічні дані щодо поширеності стійкості повинні визначати місцеві алгоритми тестування, оскільки передтестова ймовірність є важливою для клінічної інтерпретації результатів тесту.
* Вартість тесту варіюється залежно від кількості зразків у партії, витрат робочого часу персоналу та інших параметрів, що вимагає проведення місцевого розрахунку вартості.
* Тести низької, середньої та високої складності послідовно підвищують вимоги до технічної компетентності (кваліфікація та навички) та витрат робочого часу персоналу, що впливає на планування та бюджетування.
* При виборі постачальника слід враховувати доступність та своєчасність місцевої служби підтримки та технічного обслуговування.
* Акредитація лабораторії та дотримання вимог надійної системи управління якістю (включно з належним контролем якості) є необхідними для стабільно високої якості послуг та довіри до них.
* Навчання як лабораторного, так і медичного персоналу забезпечить ефективне надання послуг та клінічний результат.
* Рекомендується використання комунікаційних рішень для передачі результатів, щоб підвищити ефективність надання послуг та скоротити час до початку лікування.
* За даними багатонаціонального популяційного дослідження, спостерігалась значна варіативність рівнів стійкості до піразинаміду в місцях проведення цього дослідження (3,0–42,1%). У всіх випадках стійкість до піразинаміду була значною мірою пов'язана зі стійкістю до рифампіцину *(49)*.
* Впровадження ТАНК високої складності на основі гібридизації вимагає наявності лабораторій з необхідною інфраструктурою, приміщенням та функціональними системами направлення зразків.
* Оскільки процес включає кілька ручних етапів, необхідний добре навчений персонал для проведення аналізів та обслуговування приладів. Необхідні спеціальна підготовка та досвід для зчитування розташування смуг на тест-смужці.

99

##### Пріоритети досліджень

Пріоритети досліджень щодо ТАНК високої складності на основі гібридизації для виявлення стійкості до піразинаміду:

* діагностична точність непрямого тестування з використанням ТАНК високої складності на основі гібридизації при тестуванні мокротиння та інших зразків у людей із симптомами ТБ, з наявністю або відсутністю стійкості до рифампіцину;
* вплив діагностичних технологій на прийняття клінічних рішень та на результати, важливі для пацієнтів (наприклад, вилікування, смертність, час до встановлення діагнозу та час до початку лікування), у всіх групах пацієнтів;
* вплив певних мутацій на результати лікування серед людей з ЛС-ТБ;
* використання, інтеграція та оптимізація діагностичних технологій в загальній системі тестування та надання медичної допомоги, а також маршрутів пацієнта та діагностичних алгоритмів;
* економічні дослідження, що оцінюють витрати, економічну ефективність та співвідношення витрат і вигоди діагностичних технологій;
* якісні дослідження, що оцінюють справедливість, прийнятність, можливість реалізації та цінності кінцевих користувачів щодо діагностичних технологій; та
* iнтерпретація результатів ТАНК високої складності на основі гібридизації у порівнянні з секвенуванням та новішими даними щодо генотипових та фенотипових зв'язків.

##### Таргетне секвенування наступного покоління

Технологія таргетного СНП поєднує ампліфікацію обраних генів з технологією СНП для виявлення стійкості до багатьох препаратів за допомогою одного тесту. Також, оскільки таргетне СНП може перевіряти цілі гени для виявлення специфічних мутацій, пов'язаних зі стійкістю, тести на основі цієї технології можуть бути точнішими за наявні швидкі діагностичні тести WRD). Крім того, нові тести на основі СНП можуть виявляти стійкість до нових та перепрофільованих препаратів, які наразі не включені до жодних інших молекулярних аналізів. Таким чином тести на основі таргетного СНП мають великий потенціал для забезпечення комплексного виявлення стійкості, що відповідає сучасним схемам лікування.

##### Рекомендації

|  |
| --- |
| **17. У людей з бактеріологічно підтвердженим легеневим ТБ технології таргетного секвенування наступного покоління можуть використовуватися на респіраторних зразках для діагностики стійкості до рифампіцину, ізоніазиду, фторхінолонів, піразинаміду та етамбутолу замість фенотипового тестування на медикаментозну чутливостіь на основі культуральних методів.**  *(Умовна рекомендація, достовірність доказів середня [ізоніазид та піразинамід], низька [рифампіцин, фторхінолони та етамбутол])* |

###### Примітки

* Пріоритет слід надавати тим, хто має вищий ризик стійкості до препаратів першого ряду лікування, зокрема особам, які:
  + мають позитивний результат мазка або посіву після 2 або більше місяців лікування, або для яких лікування виявляється неефективним;
  + раніше лікувалися від ТБ;
  + перебувають у контакті з особою, про яку відомо, що вона має стійкість до протитуберкульозних препаратів; або
  + проживають в умовах або належать до підгруп, де існує висока ймовірність стійкості до рифампіцину, ізоніазиду або фторхінолону (препаратів, що використовуються в нових коротших схемах лікування), або де спостерігається висока поширеність штамів *M. tuberculosis*, що містять мутації, які не виявляються іншими швидкими молекулярними тестами.
* Ця рекомендація умовна через брак даних про користь для здоров'я, неоднакову достовірність доказів щодо діагностичної точності та неоптимальну точність для певних препаратів. Крім того, оскільки це нова технологія, яка ще не отримала широкого впровадження, все ще існують обмежені та неоднорідні докази щодо витрат, економічної ефективності та можливості впровадження.

|  |
| --- |
| **18. У людей з бактеріологічно підтвердженим легеневим ТБ, стійким до рифампіцину, технології таргетного СНП можуть використовуватися на респіраторних зразках для діагностики стійкості до ізоніазиду, фторхінолонів, бедаквиліну, лінезоліду, клофазиміну, піразинаміду, етамбутолу, амікацину та стрептоміцину замість фенотипового тестування на медикаментозну чутливостіь на основі культуральних методів.**  *(Умовна рекомендація, достовірність доказів висока [ізоніазид, фторхінолони та піразинамід], середня [етамбутол], низька [бедаквілін, лінезолід, клофазимін та стрептоміцин], дуже низька [амікацин])* |

###### Примітки

* Пріоритет слід надавати особам з вищим ризиком стійкості до препаратів, що використовуються для лікування Риф-ТБ, зокрема особам, які:
  + мають позитивний результат мазка або посіву після 2 або більше місяців лікування, або для яких лікування виявляється неефективним;
  + раніше лікувалися від ТБ, у тому числі новими та перепрофільованими препаратами;
  + перебувають у контакті з особою, про яку відомо, що вона має стійкість до протитуберкульозних препаратів, включаючи нові та перепрофільовані препарати; або
  + мають пре-ШЛС-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів.
* Як зазначено вище, ця рекомендація умовна через брак даних про користь для здоров'я, неоднакову достовірність доказів щодо діагностичної точності, неоптимальну точність для певних препаратів, а також через обмежені та неоднорідні докази щодо витрат, економічної ефективності та можливості впровадження.

101

**Інформаційний блок 2.4.5.1**

Продукти та препарати, дані яких відповідали критеріям ефективності для даного класу тестів, перелічені нижче:

**Deeplex® Myc-TB** (Genoscreen, Франція): рифампіцин, ізоніазид, піразинамід, етамбутол, фторхінолони, бедаквілін, лінезолід, клофазимін, амікацин та стрептоміцин

**AmPORE-TB®** (Oxford Nanopore Diagnostics, Сполучене Королівство): рифампіцин, ізоніазид, фторхінолони, лінезолід, амікацин та стрептоміцин

**TBseq®** (Hangzhou ShengTing Medical Technology Co., Китай): етамбутол

Якщо продукт ще не відповідає вимогам щодо певного препарату (тобто препарат не зазначений у переліку), потрібні подальші вдосконалення продукту, а перед клінічним застосуванням необхідний перегляд доказів.

##### Опис тесту

Три продукти відповідали критеріям включення для виявлення лікарської стійкості щонайменше до одного з оцінюваних протитуберкульозних препаратів.

* **Тест Deeplex® Myc-TB** (Genoscreen, Франція) — це набір на основі таргетного СНП для одночасної ідентифікації видів мікобактерій, генотипування та прогнозування лікарської стійкості штамів МБТК, який безпосередньо застосовується до зразків мокротиння *(50)*. Аналіз використовує технологію глибокого секвенування суміші з 24 ампліконів і націлений на 18 генних ділянок МБТК, пов'язаних зі стійкістю до протитуберкульозних препаратів (рифампіцин, ізоніазид, піразинамід, етамбутол, фторхінолони, амікацин, канаміцин, капреоміцин, стрептоміцин, етіонамід, бедаквілін, клофазимін та лінезолід). Ідентифікація видів мікобактерій здійснюється шляхом націлювання на ген *hsp*65; мішень для споліготипування (локус CRISPR/Direct Repeat) та філогенетичні однонуклеотидні поліморфізми (SNP) у мішенях, пов'язаних із лікарською стійкістю, використовуються для генотипування штамів МБТК. Аналіз виконується з використанням наборів для підготовки бібліотек Nextera XT та DNA Flex на платформах для секвенування iSeq 100, MiniSeq, MiSeq та NextSeq (Illumina). Рішення включає автоматизований алгоритм аналізу даних секвенування у захищеному онлайн-застосунку з інтегрованими базами даних для інтерпретації результатів.
* **Тест AmPORE-TB®** (Oxford Nanopore Diagnostics, Сполучене Королівство) — раніше відомий як Nano-TB) – це набір на основі таргетного СНП для одночасної ідентифікації видів мікобактерій та виявлення генетичних варіантів МБТК, пов'язаних з антимікробною резистентністю, в ДНК, екстрагованій зі зразків мокротиння.13 Аналіз використовує технологію секвенування суміші з 27 ампліконів: 24 мішені лікарської стійкості, мішень для генотипування, мішень для ідентифікації нетуберкульозних мікобактерій (*hsp*65) та внутрішній контроль.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

13 Oxford Nanopore Diagnostics надали проєкт протоколу для проведення тесту.

24 мішені лікарської стійкості – це генні ділянки МБТК, пов'язані зі стійкістю до різних протитуберкульозних препаратів (рифампіцин, ізоніазид, піразинамід, етамбутол, фторхінолони, амікацин, канаміцин, капреоміцин, стрептоміцин, етіонамід, бедаквілін, клофазимін, лінезолід та деламанід).

Ідентифікація видів мікобактерій здійснюється шляхом націлювання на ген *hsp*65; мішень для споліготипування (локус CRISPR/ Direct Repeat) використовується для генотипування штамів МБТК. Аналіз виконується з використанням набору OND AmPORE-TB (OND-TBDR001-XX) та проточних кювет (OND-FLO-MIN001-XX) на системі діагностичного секвенування GridION (OND). Програмне забезпечення для керування секвенуванням на пристрої може автоматично запускати робочі процеси аналізу та звітувати про їхні результати. AmPORE-TB включає попередньо встановлене на пристрій програмне забезпечення для аналізу, яке обробляє вихідні дані, отримані програмним забезпеченням для керування секвенуванням, та створює легкий для інтерпретації звіт. Усе це виконується локально на пристрої.

* **Тест** **TBseq®** (Hangzhou ShengTing Medical Technology Co., Китай) — це набір на основі таргетного СНП, який використовується для одночасної ідентифікації видів мікобактерій та прогнозування лікарської стійкості штамів МБТК; він безпосередньо застосовується до клінічних зразків, таких як мокротиння та рідина БАЛ *(51)*. Аналіз використовує технологію глибокого секвенування суміші для мультиплексної ампліфікації та націлений на 21 ген МБТК, пов'язаний зі стійкістю до протитуберкульозних препаратів (рифампіцин, ізоніазид, піразинамід, етамбутол, фторхінолони, амікацин, канаміцин, капреоміцин, стрептоміцин, парааміносаліцилова кислота, циклосерин, етіонамід або протіонамід, бедаквілін, клофазимін та лінезолід). Ідентифікація видів мікобактерій здійснюється шляхом націлювання на генні ділянки 16S та *hsp*65. Аналіз виконується з використанням набору для секвенування генів Universal Gene Sequencing Kit (виробництва ShengTing) для створення бібліотек, які секвенуються на платформі MinION або GridION (компанії Oxford Nanopore Technologies). Рішення включає автоматизоване програмне забезпечення для аналізу (Nano TNGS V1.0) для обробки даних секвенування та захищений онлайн-застосунок (TBseq® Web App) з інтегрованими базами даних для інтерпретації результатів.

##### Обґрунтування та докази

Точність діагностики та користь для здоров'я

Було сформульовано два питання щодо здоров'я з використанням підходу PICO, щоб створити основу для пошуку, відбору та аналізу доказових даних.

1. Чи слід використовувати таргетне СНП як первинний тест для діагностики лікарської стійкості в осіб із бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом?

Це питання стосується:

* + рифампіцину, з використанням комбінованого еталонного стандарту, що включає фенотиповий ТМЧ та повногеномне секвенування (ПГС), а також Xpert MTB/RIF® або Xpert Ultra®;
  + ізоніазиду, з використанням фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту;
  + левофлоксацину, з використанням фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту;
  + моксифлоксацину, з використанням фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту;
  + піразинаміду, з використанням комбінованого еталонного стандарту, що включає фенотиповий ТМЧ та ПГС; та
  + етамбутолу, з використанням комбінованого еталонного стандарту, що включає фенотиповий ТМЧ та ПГС.

103

1. Чи слід використовувати таргетне СНП для діагностики лікарської стійкості в осіб із бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом зі стійкістю до рифампіцину?

Це питання стосується:

* + ізоніазиду, з використанням фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту;
  + левофлоксацину, з використанням фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту;
  + моксифлоксацину з використанням фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту;
  + піразинаміду, з використанням комбінованого еталонного стандарту, що включає фенотиповий ТМЧ та ПГС;
  + бедаквіліну, з використанням фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту;
  + лінезоліду, з використанням фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту;
  + клофазиміну, з використанням фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту;
  + амікацину, з використанням фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту;
  + етамбутолу, з використанням комбінованого еталонного стандарту, що включає фенотиповий ТМЧ та ПГС; та
  + стрептоміцину, з використанням фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту;

Був проведений розширений пошук для виявлення, оцінки та узагальнення доказових даних щодо користі для здоров'я та діагностичної точності таргетного СНП порівняно з фенотиповим тестуванням на медикаментозну чутливість у пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом або з бактеріологічно підтвердженим легеневим ТБ зі стійкістю до рифампіцину. Був виконаний комплексний пошук відповідних публікаций у трьох базах даних (Medline, Ovid Embase та Scopus). Обмеження за датою не застосовувалося, початковий пошук був проведений 7 вересня 2022 року та повторений 17 січня 2023 року. Крім того, ВООЗ зробила публічний заклик до надання даних та зв'язалася з відомими експертами в цій галузі з проханням повідомити, чи мають вони або знають про неопубліковані дані, які могли б бути корисними.

Даних щодо впливу таргетного СНП на результати лікування на рівні пацієнтів виявлено не було. Через невелику кількість даних, доступних у літературі для аналізу діагностичної точності, всі дані, виявлені в літературі, були включені після листування з авторами. Таким чином, не було потреби в ручному вилученні даних з публікацій. Вже в ході аналізу було прийнято рішення провести лише метааналіз індивідуальних даних пацієнтів (ІДП). Отже, будь-яке дослідження, яке не могло надати ІДП, було виключено Два автори звіту провели незалежну оцінку методологічної якості за допомогою QUADAS-2. Розбіжності усувалися шляхом обговорення, а невизначеності або розбіжності розглядалися незалежною третьою стороною.

Були проведені додаткові аналізи для оцінки діагностичної точності тесту у ЛЖВ (людей, що живуть з ВІЛ) та для напівкількісних результатів (отриманих на основі порогових циклів) тестів Xpert MTB/RIF® або Xpert Ultra®, де "дуже низькі" або "низькі" концентрації *M. tuberculosis* порівнювалися з "середніми" або "високими" концентраціями. Категорії "дуже низькі" або "низькі" напівкількісні результати представляють стани з малим бактеріовиділенням, такі як ті, що часто спостерігаються при туберкульозі у дітей.

Включалися дані як з опублікованих, так і з неопублікованих проспективних, обсерваційних клінічних досліджень діагностичної точності платформ таргетного СНП. Всі дослідження, де таргетне СНП проводилося безпосередньо з оброблених клінічних зразків, були включені, тоді як ті, що проводилися виключно на культивованих ізолятах, були виключені. Всі дослідження повинні були мати порівняльні дані фенотипового ТМЧ як еталонного стандарту. У випадках з рифампіцином, етамбутолом та піразинамідом, дослідження також повинні були мати дані ПГС, щоб дозволити створеннякомбінованого еталонного стандарту. Стосовно всіх досліджень було зроблено запит на отримання результатів стійкості до рифампіцину та напівкількісних результатів з тестів Xpert MTB/RIF® або Xpert Ultra®.

Враховуючи, що це був огляд діагностичної точності класу діагностичних платформ, усі дані з кожної окремої платформи аналізувалися, щоб оцінити, які з них включити в аналіз для формування рекомендації для даного класу. Якщо ефективність будь-якої однієї платформи виявлялася аномальною за показниками чутливості або специфічності, цю платформу виключали з подальших метааналізів. Платформа вважалася аномальною для певного препарату, якщо точкова оцінка чутливості була на понад 10 відсоткових пунктів гіршою, ніж у найкращої платформи, або якщо точкова оцінка специфічності була на понад 5 відсоткових пунктів гіршою.

Було проведено метааналіз ІДП замість класичного метааналізу, оскільки дослідження, виявлені в літературі, зазвичай були занадто малими, щоб зробити внесок у класичний метааналіз, особливо щодо нових та перепрофільованих препаратів. Крім того, такий підхід дозволив включити відповідні коваріати в модель, а також контролювати повторне тестування тих самих зразків з використанням різних платформ, що було характерно для значної частини наявних даних.

Для кожної залежної змінної багатофакторна модель включала низку коваріат як фіксовані ефекти. До них належали: стійкість до рифампіцину, визначена за допомогою Xpert MTB/RIF® або Xpert Ultra® для всіх препаратів, крім рифампіцину; значення порогового циклу тесту Xpert MTB/RIF® або Xpert Ultra®; та коваріата, що вказувала, які зразки були задубльовані. Деякі зразки були секвеновані на двох різних платформах і, таким чином, були представлені в аналізі двічі. Для моделей, що розглядали діагностичну точність тесту саме у ЛЖВ, результат тесту на ВІЛ включався як коваріата. Місце проведення дослідження включалося як випадковий ефект. Статистичне моделювання проводилось у Stata (версія 17) за допомогою команди «melogit», а вихідні дані трансформувалися за допомогою команди «margins». Моделі були побудовані для всіх питань формату PICO з метою оцінки чутливості та специфічності.

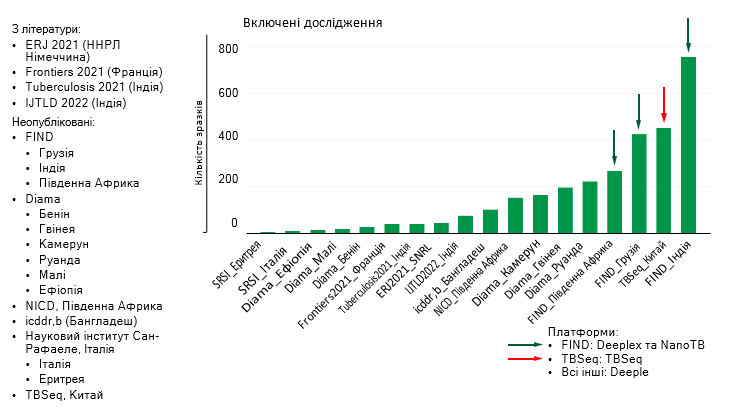
Достовірність доказових даних об'єднаних досліджень систематично оцінювалася для кожного з питань формату PICO за допомогою підходу GRADE, який дає загальну оцінку якості (або достовірності) доказових даних та має структуру для перетворення доказових даних на рекомендації.

Програмне забезпечення GRADEpro Guideline Development Tool *(16)* використовувалося для створення зведених таблиць результатів щодо чутливості та специфічності для кожного препарату. Потім розраховувалася кількість зразків, класифікованих як істинні, хибнопозитивні або негативні, для трьох різних рівнів поширеності лікарської стійкості, обраних для репрезентації різних країн та регіонів. Якість доказових даних оцінювалася як висока (без зниження рівня), середня (знижена на один рівень), низька (знижена на два рівні) або дуже низька (знижена на більше, ніж два рівні) на основі п'яти факторів: ризик систематичної похибки, непрямота, неузгодженість, неточність та інші аспекти. Якість (достовірність) доказових даних знижувалася на один рівень при виявленні серйозної проблеми, і на два рівні при виявленні дуже серйозної проблема за будь-яким із факторів, що використовуються для оцінки якості доказових даних.

Джерела даних для аналізу ІДП наведені на **Рис. 2.4.5.1**. Аналіз включав дані з опублікованих досліджень, великого багатоцентрового дослідження, проведеного FIND, та кількох інших досліджень у багатьох країнах. Більшість досліджень оцінювали лише тест Deeplex, тоді як дослідження FIND оцінювало як Deeplex, так і AmPORE-TB. Лише одне дослідження оцінювало TBseq. Для кожного препарату одну або дві платформи вилучали з аналізу на основі загальної кількості наявних стійких або чутливих зразків для цієї платформи та препарату, або тому, що точність платформи не відповідала критеріям діагностичної точності тесту для включення порівняно з найкращою платформою.

105

###### Рис. 2.4.5.1 Дослідження, включені в метааналіз ІДП для таргетного СНП

****

ERJ - Європейський респіраторний журнал; FIND - Фонд інноваційних і нових діагностичних засобів; NICD - Національний інститут інфекційних захворювань; UTLD - Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень; ІДП – індивідуальні дані пацієнтів; ННРЛ - наднаціональна референс-лабораторія; СНП-секвенування наступного покоління.

Дані були узагальнені навколо двох попередньо визначених питань формату PICO, як зазначено нижче.

###### PICO 1: Чи слід використовувати таргетне СНП як первинний тест для діагностики лікарської стійкості в осіб із бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом?

Наявні доказові дані, включені в остаточний об'єднаний аналіз, варіювалися залежно від препарату: від 12 досліджень з 1440 учасниками для чутливості до ізоніазиду до 3 досліджень з 269 учасниками для специфічності до піразинаміду (**Таблиця 2.4.5.1**). Об'єднані оцінки визначалися за допомогою багатофакторної моделі зі змішаними ефектами. Для всіх препаратів достовірність доказових даних щодо чутливості та специфічності була знижена на один рівень через непрямоту, оскільки у всіх дослідженнях була збільшена кількість зразків зі стійкістю до рифампіцину, що викликало сумніви щодо можливості екстраполяції результатів. Крім того для рифампіцину, левофлоксацину та піразинаміду достовірність для специфічності була знижена ще на один рівень через неточність; однак для етамбутолу вона була знижена через ризик систематичної похибки, оскільки для досліджуваного та еталонного тестів використовувалися різні зразки. Загальна достовірність доказових даних щодо точності тесту варіювалася від середньої до дуже низької.

Ефективність тесту була визнана точною для всіх препаратів, включених в оцінку, з **об'єднаною чутливістю щонайменше 95% для ізоніазиду, моксифлоксацину та етамбутолу, понад 93% для рифампіцину та левофлоксацину, та 88% для піразинаміду. Об'єднана специфічність становила щонайменше 96% для всіх препаратів.**

Еталонним стандартом був фенотиповий ТМЧ на основі культуральних методів для ізоніазиду, левофлоксацину та моксифлоксацину, та комбінація фенотипового ТМЧ і ПГС для рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу. Відсоток тестів з невизначеними результатами коливався від 9% (левофлоксацин та моксифлоксацин) до 18% (піразинамід), а вищі показники невизначених результатів спостерігалися у зразках з

нижчим бактеріальним навантаженням (напівкількісна категорія "низьке" або "дуже низьке").

###### Таблиця 2.4.5.1 Точність та достовірність доказових даних таргетного СНП для виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів серед осіб із бактеріологічно підтвердженим легеневим ТБ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Еталонний стандарт** | **Точність% (95% ДІ)** | **Дослідження**  **(к-ть осіб)** | **Достовірність доказових даних** |
| **Рифампіцин** | Фенотиповий ТМЧ+ПГС | Ч: 93.1 (87.0–99.2) | 9 (1436) | Середня |
|  | Фенотиповий ТМЧ+ПГС | С: 96.2 (88.6–100) | 7 (271) | Низька |
| **Ізоніазид** | Фенотиповий ТМЧ | Ч: 95.8 (92.8–98.7) | 12 (1440) | Середня |
|  | Фенотиповий ТМЧ | С: 97.0 (95.1–98.9) | 12 (517) | Середня |
| **Левофлоксацин** | Фенотиповий ТМЧ | Ч: 94.2 (88.4–99.9) | 6 (654) | Низька |
|  | Фенотиповий ТМЧ | С: 96.2 (93.4–98.9) | 7 (913) | Середня |
| **Моксифлоксацин** | Фенотиповий ТМЧ | Ч: 95.6 (92.4–98.7) | 6 (652) | Середня |
|  | Фенотиповий ТМЧ | С: 96.3 (93.2–99.5) | 8 (921) | Середня |
| **Піразинамід** | Фенотиповий ТМЧ+ПГС | Ч: 88.4 (85.2–91.7) | 3 (346) | Середня |
|  | Фенотиповий ТМЧ+ПГС | С: 98.5 (97.1–100) | 3 (269) | Середня |
| **Етамбутол** | Фенотиповий ТМЧ+ПГС | Ч: 95.8 (94.0–97.6) | 4 (432) | Низька |
|  | Фенотиповий ТМЧ+ПГС | С: 99.3 (98.2–100) | 4 (268) | Низька |

ДІ - довірчий інтервал; ТМЧ - тест на медикаментозну чутливість; СНП - секвенування наступного покоління; Ч - чутливість; С - специфічність; ТБ - туберкульоз; ПГС – повногеномне секвенування.

Дані про вплив таргетного СНП на такі результати для пацієнтів, як час до початку лікування або результати лікування, були відсутні.

PICO 2: Чи слід використовувати таргетне СНП для діагностики лікарської стійкості в осіб із бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом зі стійкістю до рифампіцину?

Наявні доказові дані варіювалися залежно від препарату: від 12 досліджень з 1440 учасниками для чутливості до ізоніазиду до 3 досліджень з 31 учасником для чутливості до бедаквіліну (**Таблиця 2.4.5.2**). Об'єднані оцінки визначалися за допомогою багатофакторної моделі зі змішаними ефектами.

Загальна достовірність була високою для деяких препаратів. Для левофлоксацину достовірність знизили на один рівень через неузгодженість. Для бедаквіліну та лінезоліду достовірність було знижено на два рівні через неточність показника чутливості, оскільки кількість стійких зразків була нижчою за встановлений поріг, а довірчі інтервали були широкими. Для клофазиміну достовірність також було знижено на два рівні: один – через неузгодженість (оскільки два дослідження були аномальними), а інший – через неточність (оскільки довірчі інтервали були широкими). Для амікацину достовірність була знижена на один рівень для чутливості та специфічності, оскільки для значної частини зразків використовувалися критичні концентрації, що відрізнялися від рекомендованих ВООЗ. Чутливість для амікацину була додатково знижена ще на два рівні: один – через неузгодженість, а інший – через неточність. Для етамбутолу достовірність була знижена на один рівень через ризик систематичної похибки, оскільки для досліджуваного та еталонного тестів використовувалися різні зразки. Специфічність для стрептоміцину була

107

знижена на два рівні: один – через неузгодженість, а інший – через неточність. Загальна достовірність доказових даних щодо точності тесту варіювалася від високої до дуже низької.

Серед людей з Риф-ТБ тест показав **точні результати у виявленні стійкості до ізоніазиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, етамбутолу та стрептоміцину (об'єднана чутливість ≥95%) та прийнятні для піразинаміду (90%), бедаквіліну (68%), лінезоліду (69%), клофазиміну (70%) та амікацину (87%)**. **Об'єднана специфічність становила 95% або більше для всіх препаратів, окрім стрептоміцину (75%).** Еталонним стандартом був фенотиповий ТМЧ на основі культуральних методів для всіх препаратів, за винятком етамбутолу та піразинаміду, де використовувалася комбінація фенотипового ТМЧ та ПГС. Відсоток тестів із невизначеними результатами коливався від 9% (левофлоксацин та моксифлоксацин) до 21% (етамбутол); показники невизначених результатів були вищими у зразках з нижчим бактеріальним навантаженням (напівкількісна категорія "низьке" або "дуже низьке").

###### Таблиця 2.4.5.2 Точність та достовірність доказових даних таргетного СНП для виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів серед пацієнтів із бактеріологічно підтвердженим рифампіцин-резистентним легеневим ТБ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Еталонний стандарт** | **Точність% (95% ДІ)** | **Дослідження (к-ть осіб)** | **Достовірність доказових даних** |
| **Ізоніазид** | Фенотиповий ТМЧ | Ч: 96.5 (93.8–99.2) | 12 (1440) | Висока |
|  | Фенотиповий ТМЧ | С: 95.8 (91.8–99.8) | 12 (517) | Висока |
| **Левофлоксацин** | Фенотиповий ТМЧ | Ч: 95.8 (90.4–100) | 6 (654) | Середня |
|  | Фенотиповий ТМЧ | С: 96.0 (93.1–98.9) | 7 (913) | Висока |
| **Моксифлоксацин** | Фенотиповий ТМЧ | Ч: 96.5 (93.6–99.5) | 6 (652) | Висока |
|  | Фенотиповий ТМЧ | С: 95.2 (91.0–99.4) | 8 (921) | Висока |
| **Піразинамід** | Фенотиповий ТМЧ+ПГС | Ч: 90.0 (86.8–93.2) | 3 (346) | Висока |
|  | Фенотиповий ТМЧ+ПГС | С: 98.6 (96.8–100) | 3 (269) | Висока |
| **Бедаквілін** | Фенотиповий ТМЧ | Ч: 67.9 (42.6–93.2) | 3 (31) | Низька |
|  | Фенотиповий ТМЧ | С: 97.0 (94.3–99.7) | 4 (519) | Висока |
| **Лінезолід** | Фенотиповий ТМЧ | Ч: 68.9 (38.7–99.1) | 4 (31) | Низька |
|  | Фенотиповий ТМЧ | С: 99.8 (99.6–100) | 6 (1093) | Висока |
| **Клофазимін** | Фенотиповий ТМЧ | Ч: 70.4 (34.6–100) | 4 (36) | Низька |
|  | Фенотиповий ТМЧ | С: 96.3 (93.2–99.3) | 6 (789) | Висока |
| **Амікацин** | Фенотиповий ТМЧ | Ч: 87.4 (74.5–100) | 5 (115) | Дуже низька |
|  | Фенотиповий ТМЧ | С: 99.0 (98.4–99.6) | 8 (1003) | Середня |
| **Етамбутол** | Фенотиповий ТМЧ+ПГС | Ч: 96.7 (95.0–98.4) | 4 (431) | Середня |
|  | Фенотиповий ТМЧ+ПГС | С: 98.4 (96.1–100) | 4 (123) | Середня |
| **Стрептоміцин** | Фенотиповий ТМЧ | Ч: 98.1 (96.1–100) | 5 (493) | Висока |
|  | Фенотиповий ТМЧ | С: 75.0 (59.5–90.5) | 5 (250) | Низька |

ДІ-довірчий інтервал; ТМЧ – тест на медикаментозну чутливість; СНП – секвенування наступного покоління; Ч-чутливість; С - специфічність; ТБ - туберкульоз; ПГС – повногеномне секвенування.

Дані щодо впливу таргетного СНП на такі результати для пацієнтів, як час до початку лікування або результати лікування, були відсутні.

Три веб-додатки містять додаткову інформацію, а саме:

* детальна інформація про дослідження, включені в поточний аналіз *(****Веб-додаток A.10****:* «Огляд діагностичної точності технологій таргетного СНП для виявлення лікарської стійкості серед людей з діагностованим ТБ» *(Review of the diagnostic accuracy of targeted NGS technologies for detection of drug resistance among people diagnosed with TB) );*
* підсумок результатів та деталі оцінки якості доказових даних *(****Веб-додаток A.10****: «* Профілі GRADE для таргетного секвенування наступного покоління для виявлення лікарської стійкості ТБ» (*GRADE profiles of targeted next-generation sequencing for detection of TB drug resistance*))*; та*
* підсумок рішень групи ГРН *(****Веб-додаток A.10:*** *«* Таблиці переходу від доказових даних до рішень: таргетне секвенування наступного покоління для виявлення лікарської стійкості ТБ» (*Evidence to decision tables: targeted next-generation sequencing for detection of TB drug resistance*) )*.*

##### Аналіз економічної ефективності

Дані про витрати та економічну ефективність для таргетного СНП оцінювалися шляхом систематичного огляду опублікованої літератури та узагальненого аналізу економічної ефективності на основі моделювання, замовленого ВООЗ.

Систематичний огляд витрат та економічної ефективності використання таргетного СНП або ПГС для діагностики ЛС-ТБ включав пошук у трьох базах даних: PubMed, Embase та Scopus. Пошук був проведений 30 жовтня 2022 року і не мав часових обмежень. Усі дані про витрати були скориговані з урахуванням інфляції та подані в доларах США 2021 року. Результати були узагальнені описово, враховуючи значну неоднорідність у методології та результатах досліджень. Серед досліджень, включених до систематичного огляду, три стосувалися лише таргетного СНП, три – таргетного СНП та ПГС, і чотири – лише ПГС. Згідно з одним дослідженням (n=1), для таргетного СНП вартість за один зразок становила від 69,64 дол. США при використанні Illumina MiSeq та аналізі 24 зразків до 73,47 дол. США при використанні Nanopore MinION та аналізі 12 зразків. Однак ці розрахунки обмежувалися лише деякими компонентами і не включали витрати на персонал або накладні витрати. Для ПГС (n=5) вартість за один зразок коливалася від 63,00 дол. США при використанні Nanopore MinION до 277,00 дол. США при використанні Illumina MiSeq. З огляду на те, що дослідження використовували різну кількість компонентів витрат, порівняння було ускладнено. Згідно з оглядом, найвагомішим компонентом витрат був етап секвенування, а найбільшими складовими витрат були реагенти та витратні матеріали, включаючи ті, що необхідні для секвенування, обробки зразків та підготовки бібліотек на етапах таргетного СНП. Автори досліджень визначили чотири основні фактори, що впливають на вартість: використання різних секвенаторів, глибина та ширина покриття, неефективність при початкових запусках аналізу зразків та економія за рахунок масштабу через об'єднання зразків у партії або комбіноване об'єднання в партії.

Дані про витрати з систематичного огляду були обмеженими; тому провели емпіричний розрахунок витрат на одиницю, консультуючись з виробниками та FIND. На момент проведення цієї роботи були доступні ціни лише на Deeplex Myc-TB, і вони використовувалися для оцінки вартості для даного класу тестів. Витрати на одиницю включали витратні матеріали, обладнання, витрати на персонал та накладні витрати (за наявності). Також передбачалося, що витрати включають тестування таргетним СНП для всіх препаратів. На основі емпіричного аналізу вартість таргетного СНП була оцінена так:

* 134 – 257 дол. США в Південній Африці;
* 120 – 198 дол. США в Грузії; та
* 121 – 175 дол. США в Індії.

109

Ці витрати залежать від обсягу пацієнтів, об'єднання зразків у партії та узгодженої вартості набору для таргетного СНП.

Визнаючи брак економічних доказових даних з цієї теми, було проведено гіпотетичне моделювання економічної ефективності з метою оцінки економічної ефективності (Завдання 1) та фінансової доступності (Завдання 2) цих тестів для діагностики ЛС-ТБ у різних країнах з високим тягарем туберкульозу.

Завдання 1: Оцінити потенційну економічну ефективність впровадження технології таргетного СНП для діагностики ЛС-ТБ в Грузії, Індії та Південній Африці.

Ця оцінка включала моделювання економічної ефективності таргетного СНП у трьох окремих сценаріях з різними варіантами порівняння:

1. Економічна ефективність таргетного СНП для ТМЧ серед осіб з Риф-ТБ після швидкого молекулярного тесту на стійкість до рифампіцину як заміна фенотипового ТМЧ (PICO 2).
2. Економічна ефективність таргетного СНП для ТМЧ серед осіб з Риф-ТБ після швидкого молекулярного тесту на стійкість до рифампіцину як заміна поточної національної практики ТМЧ (PICO 2).
3. Економічна ефективність таргетного СНП як первинного тесту на лікарську стійкість туберкульозу у пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим ТБ порівняно зі швидким молекулярним тестуванням на лікарську стійкість та фенотиповим ТМЧ в умовах високого тягаря ЛС-ТБ (PICO 1).

У першому сценарії таргетне СНП порівнювалось з універсальним фенотиповим ТМЧ. У другому сценарії таргетне СНП порівнювався з поточною національною практикою фенотипового ТМЧ серед осіб з виявленою стійкістю до рифампіцину (PICO 2). Це було зроблено в трьох країнах: Грузії, Індії та Південній Африці. Поточна практика ТМЧ в Грузії та Південній Африці включає Xpert XDR® з подальшим фенотиповим ТМЧ. В Індії вона включає паралельне проведення LPA та фенотипового ТМЧ. Останній сценарій включав порівняння таргетного СНП зі швидким молекулярним тестуванням на лікарську стійкість та фенотиповим ТМЧ як первинними тестами на лікарську стійкість туберкульозу серед усіх пацієнтів з ТБ (PICO 1), але моделювався лише для Грузії, країни з високим тягарем ЛС-ТБ. Епідеміологічні дані були отримані з опублікованої літератури, а дані про діагностичну точність таргетного СНП – із систематичного огляду та аналізу ІДП (індивідуальних даних пацієнтів), проведеного для цих настанов. Економічні дані були отримані з опублікованої літератури та систематичного огляду і огляду предмету дослідження, проведених паралельно нашою командою, та доповнених збором емпіричних даних.

Підхід на основі моделювання для аналізу рішень був використаний для оцінки інкрементальної економічної ефективності використання таргетного СНП для діагностики ЛС-ТБ порівняно з різними наявними сценаріями ТМЧ. Це було зроблено з позиції системи охорони здоров'я та враховує лише витрати системи охорони здоров'я, необхідні для діагностики та лікування ТБ. Оцінка не враховувала суспільні витрати або будь-які прямі чи непрямі витрати пацієнтів. Крім того, в цей аналіз не були включені витрати на транспортування зразків. Основним результатом був інкрементний коефіцієнт економічної ефективності (ICER), який розраховувався як додаткові витрати в доларах США на один рік життя з поправкою на непрацездатність (DALY), якому вдалося запобігти.

*Основні результати для PICO 1: Використання таргетного СНП як первинного тесту*

Використання таргетного СНП як первинного тесту для визначення лікарської чуливості в умовах високого тягаря ЛС-ТБ у Грузії забезпечило кращі результати для здоров'я (DALY=0,49) порівняно з Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra з подальшим фенотиповим ТМЧ (DALY=0,51). ICER на DALY, якому вдалося запобігти, становив 9 261 дол. США (95% діапазон невизначеності (UR): 5 258 – 32 040 дол. США/DALY, якому вдалося запобігти), що вважалося економічно ефективним при пороговому значенні готовності платити (WTP) у три рази вищому за ВВП країни на душу населення (15 609 дол. США). У 80% змодельованих сценаріїв ICER був нижчим за поріг WTP.

Основні результати для PICO 2: Використання таргетного СНП серед осіб з Риф-ТБ

При використанні таргетного СНП як *заміни універсального фенотипового ТМЧ* серед пацієнтів з Риф-ТБ, таргетне СНП поступалося фенотиповому ТМЧ через вищі витрати та гірші результати для здоров’я. Цей результат був зумовлений високою діагностичною точністю фенотипового ТМЧ (який в цьому сценарії вважався універсальним) та припущенням про відсутність різниці між таргетним СНП та фенотиповим ТМЧ у кількості пацієнтів втрачених для подальшого спостереження. Коли порівняння проводилось із використанням національної практики ТМЧ (замість універсального фенотипового ТМЧ), таргетне СНП призводило до кращих результатів для здоров'я, ніж національна практика ТМЧ, в усіх трьох країнах. Таргетне СНП було економічно ефективним у Південній Африці (ICER: 15 619 дол. США/DALY, якому вдалося запобігти, 95% UR: економія коштів – 114 782 дол. США, при порозі WTP 21 165 дол. США), але не було економічно ефективним у Грузії (ICER: 18 375 дол. США/DALY, якому вдалося запобігти, UR: економія коштів – 158 972 дол. США/ відвернений DALY, при порозі WTP 15 065 дол. США). В Індії, де LPA, рідкі культури та ТМЧ використовуються як частина національної практики ТМЧ, таргетний СНП перевершив поточну національну практику ТМЧ, маючи нижчі витрати та кращі результати для здоров'я (95% UR: економія коштів – 60 083 дол. США).

Основні результати: аналіз сценаріїв

Було досліджено кілька ключових аналізів сценаріїв. У базовому сценарії передбачалося, що рівень втрати пацієнтів для подальшого спостереження є однаковим для фенотипового ТМЧ та таргетного СНП. У сценарії, де не було втрат для подальшого спостереження при використанні таргетного СНП порівняно з 10% при фенотиповому ТМЧ, таргетне СНП було економічно ефективним у Південній Африці (ICER: 13 004 дол. США/ DALY, якому вдалося запобігти, WTP: 21 165 дол. США) та Грузії (ICER: 13 640 дол. США/DALY, якому вдалося запобігти, WTP: 15 069 дол. США), а таргетне СНП все ще перевершувало національну практику ТМЧ в Індії. У сценаріях, де платформи для секвенування використовуються для багатьох різних захворювань з метою зниження вартості одного тесту таргетного СНП, економічна ефективність таргетного СНП покращується в усіх трьох країнах. Було досліджено сценарій об'єднання зразків у партії, в якому передбачалося на 20% менше зразків на один запуск таргетного СНП, що призвело до збільшення вартості за один тест таргетного СНП. У цьому сценарії підхід із використанням таргетного СНП зберіг економічну ефективність лише в Південній Африці. Коли припускалося зниження ціни на набір для тесту таргетного СНП на 50%, економічна ефективність таргетного СНП додатково покращувалася в усіх країнах.

Завдання 2: Оцінити фінансовий вплив впровадження таргетного СНП як замінника наявного ТМЧ для діагностики ЛС-ТБ серед пацієнтів з ТБ у трьох країнах: Грузії, Індії та Південній Африці.

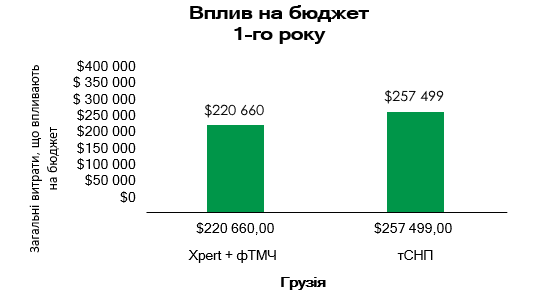
###### Було проведено оцінку впливу на бюджет для визначення фінансових наслідків впровадження таргетного СНП для ТМЧ для всіх пацієнтів з діагностованим ТБ та заміни

###### 

111

###### національної практики ТМЧ в Грузії (PICO 1). Аналіз показав, що впровадження таргетного СНП для всіх пацієнтів з діагностованим ТБ буде дорожчим, ніж тестування всіх пацієнтів за допомогою Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, а потім проведення фенотиповго ТМЧ (див. Рис. 2.4.5.2).

###### Рис. 2.4.5.2 Результати оцінки впливу на бюджет при порівнянні поточної стандартної практики ТМЧ з впровадженням таргетного СНП для всіх пацієнтів з діагностованим ТБ в Грузії

****

$400 000

Total budget impact costs

$350 000

$300 000

$250 000

$200 000

$150 000

$100 000

$50 000

$0

$257 499

$220 660.00 $257 499.00

Xpert + pDST tNGS

**Georgia**

ТМЧ – тест на медикаментозну чутливість; СНП – секвенування наступного покоління; фТМЧ – фенотиповий ТМЧ; ТБ - туберкульоз; тСНП – таргетне секвенування наступного покоління.

Було проведено оцінку впливу на бюджет для визначення фінансових наслідків впровадження таргетного СНП для ТМЧ після швидкого молекулярного тесту на стійкість до рифампіцину та заміни національної практики ТМЧ у Грузії, Індії та Південній Африці (PICO 2). Національна практика ТМЧ включала Xpert XDR у поєднанні з фенотиповим ТМЧ у Грузії та Південній Африці, та Xpert XDR у поєднанні з LPA в Грузії протягом 1 року та 5 років. Припускалося, що відповідні групи пацієнтів з Риф-ТБ, які потребують ТМЧ, становили 58 837, 8 200 та 187 осіб у Південній Африці, Індії та Грузії відповідно, і що темпи зниження захворюваності на ТБ протягом 5 років були стабільними*(2)*. Для оцінки впливу на бюджет конкретної країни економічні витрати, згенеровані моделлю, множилися на кількість пацієнтів.

[Результати 1-річної оцінки впливу на бюджет для PICO 2 представлені на **Рис. 2.4.5.3**.](#_bookmark42) Для Індії було розраховано, що впровадження таргетного СНП коштуватиме близько 57 130 727 дол. США – дещо нижче, ніж поточна практика LPA у поєднанні з фенотиповим ТМЧ, вартість якої становить 57 719 097 дол. США. Для Південної Африки було розраховано, що впровадження таргетного СНП призведе до збільшення бюджету приблизно до 27 888 200 дол. США, що дещо більше, ніж LPA у поєднанні з фенотиповим ТМЧ, вартість якого становить 26 428 600 дол. США. А для Грузії, де менше пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим ТБ, було розраховано, що впровадження таргетного СНП коштуватиме близько 592 221 дол. США, що дещо більше, ніж LPA у поєднанні з фенотиповим ТМЧ, вартість якого становить 568 480 дол. США.

###### Рис. 2.4.5.3 Результати оцінки впливу на бюджет, порівняння поточної стандартної практики ТМЧ із впровадженням таргетного СНП для пацієнтів з Риф-ТБ в Індії, Південній Африці та Грузії

###### 

ТМЧ – тест на медикаментозну чутливість; LPA – лінійний зонд-аналіз; СНП – секвенування наступного покоління; фТМЧ – фенотиповий ТМЧ; Риф-ТБ – ТБ стійкий до рифампіцину; ТБ - туберкульоз; тСНП – таргетне секвенування наступного покоління.

##### Точка зору користувачів

Було замовлено швидкий огляд із метою виявлення та узагальнення якісних даних щодо використання таргетного СНП для виявлення лікарської стійкості ТБ. Зокрема, метою було дослідити аспекти впровадження, пов’язані з прийнятністю, можливістю реалізації, цінностями, уподобаннями та справедливістю. Огляд проводився в базі даних Medline без обмежень за роком чи мовою. Перший пошук був здійснений 19 серпня 2022 року, а повторний – 10 жовтня 2022 року, щоб охопити дослідження, пов’язані з ПГС, щодо виявлення лікарської стійкості ТБ. Огляд не виявив жодного дослідження, яке відповідало б критеріям для аналізу та узагальнення. На основі систематичного пошуку було знайдено три публікації, а також — за допомогою відкритого, ручного пошуку та залучення експертів — ще 27 матеріалів. Після перегляду повного тексту 30 матеріалів було виявлено, що жоден не відповідав критеріям включення. Оскільки прямих доказів не було знайдено, було взято до уваги узагальнення якісних доказів, опубліковане Cochrane у 2022 році, в якому аналізувалися погляди пацієнтів і медичних працівників на швидкі молекулярні тести для діагностики ТБ та його лікарської стійкості. Це дослідження надає релевантні, хоча й непрямі докази з цієї теми. Автори зазначили, що для людей з ТБ важливо отримати точний діагноз без затримок і з мінімальними витратами, пов’язаними з діагностикою. Медичні працівники цінують точність, простоту інтерпретації результатів ТАНК, швидке отримання результату та низькі витрати для пацієнта.

Для заповнення прогалини у прямих доказах ВООЗ ініціювала додаткове якісне поперечне дослідження, що включало напівструктуровані інтерв’ю переважно з лабораторним персоналом та керівним складом, тими, хто безпосередньо впроваджували таргетне СНП у трьох центрах дослідження FIND. Також були інтерв’ю з трьома глобальними експертами у сфері догляду та діагностики ТБ. Усього участь у дослідженні взяли 17 респондентів, а сам проєкт проводився у вересні-жовтні 2022 року. Метою було дослідити сприйняття та досвід впровадження технології таргетного СНП у контексті прийнятності, можливості реалізації, цінностей, уподобань і справедливості. Основні висновки наведені нижче.

113

Прийнятність

Постійно висловлювалося позитивне ставлення до прийнятності та потенційної користі технології таргетного СНП. Таргетне СНП розглядалося як «важливий прорив» у молекулярній діагностиці МЛС-ТБ.

1. Основними причинами **високого рівня прийнятності** **були комплексність** (визначення стійкості до більшої кількості препаратів, включно з новими та перепрофільованими), **зручність використання зразка мокротиння** (на відміну від культуральних зразків) **і швидкість** (швидке отримання результатів порівняно з термінами фенотипового тестування: 3–5 днів порівняно з 4–6 тижнями).
2. Також відчувалося, що існує **гарне вікно можливостей для отримання користі від технології таргетного СНП**. Тобто технологія з’являється у потрібний момент, враховуючи, що стійкість до нових протитуберкульозних препаратів, ймовірно, зростатиме у міру того, як використання цих препаратів ставатиме рутинними.

Можливість реалізації

Хоча можливості та потенційна користь технології таргетного СНП отримали високу оцінку, **під час тестування зразків із використанням платформ таргетного СНП було визначено кілька проблем**, що можуть обмежити можливість використання цієї технології в рутинній практиці на даному етапі. Загальна думка полягала в тому, що технологія таргетного СНП потребує подальшої розробки, перш ніж її можна буде вважати повністю готовою до практичного застосування.

Було визначено такі складнощі реалізації:

* **Складнощі запуску та налагодження:** Було виявлено низку проблем, пов’язаних із запуском і налагодженням технології. Ці проблеми стосувалися новизни технології та місця проведення дослідження, імпорту обладнання й спеціалізованих матеріалів, відсутності технічної підтримки всередині країни для вирішення проблем, а також потреби в більшій кількості практичного навчання.
* **Висока технічна складність тесту:** Таргетне СНП розглядається як молекулярний тест високої складності. Наприклад, підготовка зразка до секвенування включає кілька етапів, які потребують уважності до деталей і точності, практично не залишаючи місця для помилок. Підготовка бібліотеки є особливо складною для платформи Deeplex, хоча як Deeplex, так і Nanopore загалом вважаються досить складними. Для обох платформ зазначалося, що існує недостатньо можливостей для раннього виявлення та виправлення помилок, що підвищує ризик невдалого запуску тесту.
* **Вимоги до спеціалізованої лабораторної інфраструктури та персоналу:** оскільки таргетне СНП є молекулярною платформою для тестування, воно потребує високоспеціалізованої лабораторної інфраструктури (наприклад, кількох приміщень для запобігання контамінації ампліконів і спеціалізованих холодильних установок). Крім того, необхідні висококваліфіковані фахівці з молекулярної біології та медицини для проведення тестування. У КНСРД така лабораторна інфраструктура та персонал можуть бути доступними лише в центральних лабораторіях (тобто не в регіональних лабораторіях).
* **Спеціальні вимоги для проведення тесту:** Окрім високоспеціалізованої лабораторної інфраструктури та персоналу, ця технологія тестування також потребує безперебійного електропостачання, стабільного інтернет-з’єднання, потужних комп’ютерних ресурсів, чистої води та контролю температури — вимоги, які можуть становити труднощі у деяких КНСРД.
* **Проблеми з ланцюгом постачання:** повідомлялося про серйозні труднощі, пов’язані з ланцюгом постачання, необхідним для впровадження таргетного СНП. Закупівельні труднощі та затримки в постачанні у поєднанні з обмеженим терміном придатності реагентів ставлять під загрозу постійний доступ до спеціалізованих витратних матеріалів.
* **Вимоги до зберігання та управління даними:** було зазначено, що вимоги до аналізу та зберігання даних не були повністю опрацьовані, зокрема щодо систем резервного копіювання, прав власності на дані та безпеки даних. Ще одне питання, яке слід враховувати, — це інтеграція таргетного СНП у рутинні лабораторні інформаційні системи.
* **Необхідність постійного оновлення каталогу мутацій ВООЗ:** було визнано, що користь технології таргетного СНП залежить від інформаційної підтримки, яку надає каталог мутацій ВООЗ *(53)*. Він забезпечує змістовну інтерпретацію даних щодо стійкості, а отже, має постійно оновлюватися.
* **Проблеми можливості реалізації відрізнялися для різних платформ таргетного СНП:** загальна думка полягала в тому, що всі платформи таргетного СНП потребують подальшої розробки, перш ніж вони будуть повністю готові до практичного використання, деякі більше, ніж інші. Високий рівень технічної складності підготовки зразка (переважно етап підготовки бібліотеки) вважався ключовою складністю для платформи Deeplex, а потреба в покращенні аналізу даних і потужності зберігання — складністю для платформи Oxford Nanopore, хоча обидві потребують високої точності та уваги до деталей. Також є потреба в запровадженні етапів для раннього виявлення помилок.

##### Цінності, уподобання та справедливість

Загальна думка полягає в тому, що **діагностичні технології для МЛС-ТБ мають поєднувати точність, швидкість, доступність, справедливість і економічну ефективність**, і що технологія таргетного СНП має врахувати ці аспекти перед впровадженням у КНСРД. Ці міркування були однаковими для різних груп зацікавлених сторін, які брали участь у дослідженні.

1. **Централізоване чи децентралізоване розміщення може мати наслідки для справедливості доступу:** з огляду на високоспеціалізовану лабораторну інфраструктуру, спеціалізований персонал та технічну складність, необхідні для таргетного СНП, ця технологія може підходити лише для розміщення в централізованих референс-лабораторіях. Це може мати наслідки для справедливості доступу, якщо це означає менший доступ для деяких регіонів країни, де відсутні референс-лабораторії. Це також може впливати на витрати (наприклад, витрати на транспортування мокротиння), імовірність втрати зразків та часу до отримання результатів.
2. **Основні аспекти занепокоєння – це доступність та економічна ефективність:** Було висловлено значне занепокоєння щодо фінансових витрат на технологію таргетного СНП та її доступності для КНСРД. Учасники висловлювали занепокоєння щодо вартості обладнання, вартості постійних спеціалізованих витратних матеріалів (особливо реагентів), а також вартості обслуговування обладнання. Вони зазначали, що розрахунки витрат мають бути комплексними та включати вартість спеціальних витратних матеріалів, додаткових загальних лабораторних витратних матеріалів і додаткових інфраструктурних потреб (наприклад, додатковий простір, контроль температури й підключення до Інтернету). Висловлювалися думки, що розрахунки економічної ефективності мають бути комплексними та включати оцінку впливу використання таргетного СНП на покращення результатів щодо ТБ.

115

1. **Тягар захворюваності на МЛС/Риф-ТБ в країні може впливати на справедливість доступу на централізованих рівнях.** У деяких країнах з великим навантаженням центральні лабораторії можуть не мати достатньої потужності для обробки великої кількості зразків своєчасно. Натомість у країнах із низьким навантаженням очікування на достатню кількість зразків для тестування партіями призводитиме до затримок.

##### Міркування щодо впровадження

Хоча наявні докази підтримують використання таргетного СНП для виявлення лікарської стійкості після діагностики ТБ з метою обґрунтування рішень щодо лікування ЛС-ТБ, під час впровадження цих тестів слід враховувати такі фактори:

* Перед впровадженням цих діагностичних тестів необхідне регуляторне схвалення від національних регуляторних органів або інших відповідних структур.
* У своєму нинішньому форматі таргетний СНП є тестом високої складності, який найкраще підходить для централізованих лабораторій зі спеціалізованою інфраструктурою, де персонал має відповідні навички.
* Таргетне СНП не замінює наявні швидкі тести, які є доступнішими й простішими для виконання з метою виявлення стійкості до рифампіцину, ізоніазиду та фторхінолонів. Однак при швидкому проведенні таргетного СНП, його можна розглядати як альтернативу для первинного тестування пріоритетних груп. Найбільше користі від тесту матимуть особи, яким потрібний швидкий та комплексний ТМЧ, але які мають обмежений доступ до фенотипового ТМЧ.
* Пріоритет потрібно надавати зразкам з високим бактеріальним навантаженням відповідно до первинних бактеріологічних тестів (наприклад, напівкількісна оцінка «високе/середнє» або позитивна мікроскопія мазка). У випадках із низьким навантаженням (наприклад, «низьке/дуже низьке/слідові кількості» або негативна мікроскопія), рекомендації залишаються чинними, хоча ймовірність отримання невизначених результатів є вищою. Отже, для таких зразків, ймовірно, все ж потрібно виконувати фенотиповий ТМЧ.
* Аналогічно, ці рекомендації застосовуються до дітей, підлітків і людей, які живуть з ВІЛ, оскільки серед цих груп частіше зустрічаються зразки з низьким бактеріальним навантаженням.
* Рекомендація базується на даних, отриманих зі зразків мокротиння і БАЛ, і може бути поширена на інші зразки нижніх дихальних шляхів (наприклад, ендотрахеальний аспірат). Однак необхідні подальші дослідження для оцінки використання цих тестів на альтернативних типах зразків для діагностики легеневого ТБ у дітей (наприклад, носоглотковий аспірат і кал) і діагностики позалегеневого ТБ.
* Оскільки чутливість тесту до виявлення стійкості до бедаквіліну, лінезоліду та клофазиміну є недостатньою, під час інтерпретації результатів таргетного СНП для цих препаратів важливо враховувати передтестову ймовірність наявності стійкості. Додаткове тестування зразків, які показали чутливість (за допомогою фенотипового ТМЧ на основі культуральних методів) буде доцільним, особливо коли є високий ризик стійкості. Оскільки специфічність висока, результат, що свідчить про стійкість, може використовуватись для підбору лікування, особливо у випадках високого ризику стійкості. У випадку з претоманідом механізми стійкості ще повністю не вивчені, тому також потрібен фенотиповий ТМЧ для цього препарату.

##### Пріоритети досліджень

Кілька ключових пріоритетів досліджень були визначені під час огляду наявних доказів щодо використання таргетного СНП для виявлення лікарської стійкості ТБ. Вони поділяються на три основні категорії: клінічні дослідження, дослідження з впровадження та моніторинг і оцінка.

Клінічні дослідження:

* Провести клінічні дослідження для оцінки впливу таргетного СНП на важливі для пацієнтів результати¹⁴.
* Оцінити точність і вплив на важливі для пацієнтів результати таргетного СНП серед осіб із підтвердженим ТБ у групах з різним рівнем поширеності стійкості до рифампіцину або інших препаратів.
* Оцінити точність і вплив на важливі для пацієнтів результати таргетного СНП для виявлення стійкості до нових і перепрофільованих препаратів, зокрема претоманіду, в різних географічних та епідеміологічних умовах.
* Оцінити точність і вплив таргетного СНП на результати для пацієнтів при аналізі позалегеневих зразків, включаючи СМР для діагностики менінгіту, немокротинних зразків (наприклад, носоглоткового аспірату, шлункового аспірату або калу) для дітей, а також альтернативних типів зразків (наприклад, мазка з язика) у дорослих і дітей.
* Провести додаткові якісні та кількісні дослідження, щоб краще зрозуміти ставлення кінцевих користувачів та лікарів до прийнятності та можливості використання таргетного СНП.

Дослідження з впровадження:

* Розробити й оцінити ефективні моделі впровадження шляхом інтеграції таргетного СНП у лабораторні мережі та оптимізації алгоритмів з метою покращення своєчасного доступу до тестування та початку лікування, а також покращення результатів лікуваннядля пацієнтів.
* Розробити стратегії для підвищення ефективності таргетного СНП, включаючи методи обробки й концентрування зразків, визначення оптимальних порогових значень бактеріального навантаження з первинних тестів, використання молекулярного транспортного середовища для зберігання зразків за кімнатної температури та їх транспортування до місць проведення аналізів.
* Регулярно оновлювати каталог мутацій ВООЗ (53), включаючи нові генетичні мішені та нові препарати (наприклад, претоманід), щоб покращити чутливість і специфічність таргетного СНП.
* Досліджувати технологічні інновації для спрощення процесу тестування, автоматизації етапів (особливо підготовки бібліотеки), розробки децентралізованих рішень для таргетного СНП і можливостей поєднання з уже наявними тестами (наприклад, використання залишків ДНК або мазків на предметних скельцях, які вже показали позитивний результат).
* Провести всебічний аналіз наявних можливостей та ресурсів для секвенування в країнах і оптимізувати діагностичні мережі. Розміщення технології має враховувати потреби в секвенуванні для кількох хвороб, сприяти міждисциплінарному використанню приладів і спільному покриттю витрат.
* Зібрати й використати досвід застосування таргетного СНП у діагностиці інших хвороб (наприклад, COVID-19), щоб розробити ефективні стратегії впровадження для ТБ.

14 Смертність, Вилікування, Втрата для подальшого спостереження; Час до встановлення діагнозу; Час до початку лікування

117

Моніторинг і оцінка:

* Уніфікувати номенклатуру звітування про результати для різних технологій таргетного СНП для інтеграції в інформаційні системи охорони здоровʼя.
* Забезпечити окремий облік справжніх технічних збоїв і некласифікованих мутацій і відстежувати ці тенденції в динаміці як важливу частину звітності.
* Регулярно відстежувати показники ефективності, зокрема загальні показники стійкості, показники стійкості до конкретних препаратів/мішеней і час до отримання результатів (загальний і лабораторний).
* Впровадити заходи контролю якості, такі як відстеження частоти невизначених результатів, глибини та покриття секвенування, а також участь у програмах зовнішнього контролю якості.
* Створити програму зовнішнього контролю якості для секвенування, що охоплює всі цільові ділянки.
* Інтегрувати дані секвенування в наявні системи епіднагляду для ефективного моніторингу поширеності та динаміки лікарської стійкості. Обмінюватись цими даними для оновлення каталогу мутацій ВООЗ.
* Збирати дані про витрати для вирішення ключових питань, зокрема стосовно витрат на впровадження й масштабування таргетного СНП у різних умовах, компромісу між часом до отримання результатів і тестуванням партіями, а також оптимального балансу за різних умов.
* Оцінити, як тестування на декілька захворювань впливає на роботу програм і витрати, з урахуванням обсягів тестування для конкретних захворювань, терміни виконання аналізів, калькуляцію витрат, спільне використання ресурсів та потреби в ресурсах.
  + Оцінити вплив часу до початку або зміни лікування, результати лікування та загальну економічну ефективність впровадження таргетного СНП.

### Список літератури

1. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024 ([https://www.who.int/](https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024) [teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024](https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024)).
2. Resolution 78/L.4. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. New York: United Nations; 2023 (<https://digitallibrary.un.org/record/4022582>).
3. Implementing the End TB Strategy: the essentials. Geneva: World Health Organization; 2015 ([https://](https://apps.who.int/iris/handle/10665/206499) [apps.who.int/iris/handle/10665/206499](https://apps.who.int/iris/handle/10665/206499)).
4. Boyer S, March L, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Marino P, Aghokeng AF, Mpoudi-Ngole E, Koulla-Shiro S, Delaporte E, Carrieri MP, Spire B, Laurent C, Moatti JP; Stratall ANRS 12110/ESTHER Study Group. Monitoring of HIV viral load, CD4 cell count, and clinical assessment versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in low-resource settings (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a cost-effectiveness analysis. Lancet Infect Dis. 2013 Jul;13(7):577–86. doi: 10.1016/S1473– 3099(13)70073–2. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23602084.
5. Eckman MH, Ward JW, Sherman KE. Cost effectiveness of universal screening for hepatitis C virus infection in the era of direct-acting, pangenotypic treatment regimens. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:930–9. e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.080>.
6. Wang J-H, Chen C-H, Chang C-M, Feng W-C, Lee C-Y, Lu S-N. Hepatitis C virus core antigen is cost- effective in community-based screening of active hepatitis C infection in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2020;119:504–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.07.011>.
7. Report for WHO: non-inferiority evaluation of Nipro NTM+MDRTB and Hain GenoType MTBDRplus V2 line probe assays. Geneva: Foundation for Innovative New Diagnostics; 2015.
8. Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2017;49:1601075. doi: [https://doi.](https://doi.org/10.1183/13993003.01075-2016) [org/10.1183/13993003.01075–2016](https://doi.org/10.1183/13993003.01075-2016).
9. Rapid diagnosis of tuberculosis brochure. Nehren, Germany: Hain Lifescience; 2015 ([http://www.](http://www.hain-lifescience.de/uploadfiles/file/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/tb_eng.pdf) [hain-lifescience.de/uploadfiles/file/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/tb\_eng.pdf](http://www.hain-lifescience.de/uploadfiles/file/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/tb_eng.pdf)).
10. Bossuyt P, Reitsma J, Bruns D, Gatsonis C, Glasziou P, Irwig L et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. BMJ. 2015;351:h5527. doi: [https://doi.](https://doi.org/10.1136/bmj.h5527) [org/10.1136/bmj.h5527](https://doi.org/10.1136/bmj.h5527).
11. Sekiguchi J, Nakamura T, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae F, Kobayashi I, Augustynowicz-Kopec E et al. Development and evaluation of a line probe assay for rapid identification of pncA mutations in pyrazinamide-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. J Clin Microbiol. 2007;45:2802–7. doi: [https://doi.org/10.1128/jcm.00352–07](https://doi.org/10.1128/jcm.00352-07).
12. Köser CU, Cirillo DM, Miotto P. How to optimally combine genotypic and phenotypic drug susceptibility testing methods for pyrazinamide. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64:e01003–

20. doi: [https://doi.org/10.1128/AAC.01003–20](https://doi.org/10.1128/AAC.01003-20).

1. Groessl EJ, Ganiats TG, Hillery N, Trollip A, Jackson RL, Catanzaro DG et al. Cost analysis of rapid diagnostics for drug-resistant tuberculosis. BMC Infect Dis. 2018;18:102. doi: [https://doi.org/10.1186/](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3013-0) [s12879–018–3013–0](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3013-0).
2. Li X, Deng Y, Wang J, Jing H, Shu W, Qin J et al. Rapid diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis impacts expenditures prior to appropriate treatment: a performance and diagnostic cost analysis. Infect Drug Resist. 2019;12:3549–55. doi: <https://doi.org/10.2147/idr.S224518>.
3. GRADEpro GDT [website]. Hamilton, Ontario: McMaster University; 2020 (<https://gradepro.org/>).

119



# Рекомендації щодо діагностики інфекції туберкульозу

### Шкірні тести на основі антигену мікобактерії туберкульозу для діагностики інфекції ТБ

Починаючи з 2011 року, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) випускає рекомендації щодо використання АВГІ для діагностики ТБ-інфекції. У 2018 році ВООЗ оновила ці рекомендації, визначивши, що ТШП або АВГІ (або обидва тести) можуть використовуватися для діагностики ТБ в країнах з низьким та середнім рівнем доходу. ТШП - це тест, який широко використовують у місцях надання медичної допомоги, що включає внутрішньошкірну ін'єкцію очищеного похідного білка (PPD), сирої суміші різних мікобактеріальних антигенів, що стимулює реакцію гіперчутливості сповільненого типу і викликає виникнення ущільнення (індурацію) в місці введення ін'єкції протягом 48-72 годин. Цей тест має відносно низьку специфічність у осіб, які недавно отримали щеплення бацилою Кальметта-Герена (БЦЖ), і низьку чутливість в осіб з ослабленим імунітетом (наприклад, людей, які живуть з ВІЛ [ЛЖВ]); отже, інтерпретаційні порогові значення мають бути адаптовані для цих груп населення. Після проведення ТШП необхідний повторний візит до клініки, а результати слід зчитати протягом рекомендованого часу для гарантування їх валідності. І навпаки, АВГІ- це тести *in vitro*, які вимірюють вивільнення гамма-інтерферону (IFN-γ) Т-клітинами після стимуляції раннім секреторним антигенним цільовим білком 6 kDa (ESAT-6) та білком культурального фільтрату 10 (CFP-10), які є специфічними до *Mtb*. На відміну від ТШП, на АВГІ не впливає попередня вакцинація БЦЖ або інфікування нетуберкульозними мікобактеріями (НМБ), за кількома винятками. Однак платформи АВГІ є більш дорогими в експлуатації і потребують спеціалізованих приміщень та навченого персоналу; тому ТШП є найбільш поширеним тестом на виявлення інфекції ТБ у світі. Недавній глобальний дефіцит очищеного білкового деривату туберкуліну (PPD) підкреслив необхідність пошуку альтернатив.

Окрім шкірних тестів на туберкульоз та аналізів на вивільнення гамма-інтерферону, раніше рекомендованих ВООЗ, недавно були розроблені шкірні тести на антиген *Mtb* (ШПТБ), засновані на специфічних антигенах, з використанням тих самих антигенів ESAT-6 та CFP-10; ці тести поєднують простішу платформу шкірних тестів зі специфічністю АВГІ. ШПТБ включають тест Cy-Tb (Інститут сироватки Індії, Індія), Diaskintest® (компанії «Generium», Російська Федерація) та C-TST (раніше відомий як тест ESAT6-CFP10, компанії «Anhui Zhifei Longcom», Китай). Усі тести використовують внутрішньошкірну ін'єкцію антигену і, як і тест ТШП, їх результати зчитуються через 48-72 години шляхом вимірювання ущільнення в міліметрах, використовуючи метод, запропонований Манту. Нові дані свідчать про те, що порівняно з АВГІ, тести можуть мати подібну специфічність і надавати більш достовірні результати у дітей та підлітків, а також у ЛЖВ, ніж тест ТШП. Однак не було проведено систематичного огляду доказових даних.

У 2021 році ВООЗ замовила проведення систематичного огляду опублікованих і неопублікованих даних про цей новий клас тестів на інфекцію ТБ, які раніше не розглядалися ВООЗ. Систематичний огляд включав дані про діагностичну точність, безпеку, економічні аспекти та якісні докази щодо реалізації, прийнятності, справедливості, цінності та уподобань кінцевих користувачів. У період 31 січня-3 лютого 2022 року ВООЗ скликала Групу з розробки настанов (ГРН) для обговорення результатів систематичних оглядів та вироблення рекомендацій щодо цього класу методів діагностики туберкульозної інфекції.

До оцінки були включені наступні технології:

* Cy-Tb (Інститут сироватки Індії, Індія);
* Діаскінтест (компанія «Генеріум», Російська Федерація); та
* C-TST (раніше відомий як тест ESAT6-CFP10, компанія «Anhui Zhifei Longcom», Китай).

###### Таблиця 3.1.1 Запитання PICO для оцінки шкірного тесту на основі антигену *Mtb*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Популяція** | **Інтервенція** | **Тест порівняння** | **Результат** |
| * ЛЖВ * Діти віком <5 років * Побутові та інші близькі контакти * Інші групи ризику: * Особи з ослабленим імунітетом (напр., особи, які отримують лікування антагоністами фактора некроза пухлини альфа [anti-TNF-α])   + або отримують діаліз; особи, які проходять підготовку до трансплантації органів або гематологічної трансплантації; пацієнти із силікозом; вагітні жінки; або особи, які погано харчуються, страждають на цукровий діабет, вживають стероїди або курять тютюн)   + Особи з високим ризиком попереднього контакту з випадками ТБ (напр., ув'язнені, медичні працівники, іммігранти з країн з високим тягарем ТБ, особи з проявом відхилення від норми на РОГК, бездомні та люди, які вживають наркотики, а також мешканці районів з високим тягарем ТБ)a * Особи щеплені БЦЖ на противагу невакцинованим (у виявлених групах ризику інфікування ТБ – стратифікованих або в комбінації, залежно від обставин) | * ШПТБ: * Діаскінтест * Cy-Tb * C-TST * Інше | Тест ТШП  або АВГІ | * Ефективність ПЛТ за результатами діагностичних тестів * Прогностичне значення розвитку захворювання на ТБ * Кореляція з градієнтом експозиції * Чутливість та специфічністьb до ТБ-інфекціїc * Схожість із тестом ТШП * Схожість із тестами АВГІ * Частка людей, які розпочали ПЛТ |

Чинні рекомендації ґрунтуються на оцінці даних для тестів, які були включені в поточну оцінку. Отримані результати не можуть бути екстрапольовані на інші тести конкретних брендів; крім того, ВООЗ повинна спеціально оцінити будь-які нові технології в цьому класі.

Настанови поширюється через списки розсилки Глобальної програми ВООЗ із боротьби з ТБ (ВООЗ/ГПТБ) серед регіональних бюро ВООЗ, держав-членів, учасників Партнерства «Зупинити ТБ» та інших зацікавлених сторін (наприклад, Глобальної лабораторної ініціативи та Супранаціональної мережі референс-лабораторій з туберкульозу); настанови також публікуються на веб-сайтах ВООЗ/ГПТБ та Глобальної лабораторної ініціативи. Оновлена політика включена до Платформи ВООЗ з обміну знаннями щодо ТБ - онлайн-довідкового ресурсу щодо глобальної політики у сфері ТБ та похідних продуктів.

#### Рекомендація

|  |
| --- |
| **18. Шкірні тести на основі антигену мікобактерії туберкульозу (ШПТБ) можна використовувати для діагностики туберкульозної інфекції.**  *(Умовна рекомендація для інтервенції, дуже низька достовірність доказів)* |

Доказова база

У 2021 році ВООЗ замовила проведення систематичного огляду опублікованих і неопублікованих даних про новий клас тестів для діагностики ТБ, які раніше не розглядалися ВООЗ. Основне питання щодо політики полягало в наступному: Чи слід використовувати шкірні тести на основі антигену *Mtb* (ШПТБ) для виявлення ТБ-інфекції як альтернативу шкірній туберкуліновій пробі (ТШП) або схваленому ВООЗ аналізу на вивільнення гамма-інтерферону (АВГІ) для виявлення осіб, які мають найбільший ризик розвитку ТБ-інфекції до захворювання на ТБ? Виходячи з основного стратегічного питання, було виділено чотири області для пошуку та генерації доказових даних: діагностична точність, безпека, економічні аспекти та аспекти якості. Для кожної області були визначені конкретні популяції, інтервенцію, порівняння (компаратор) та результат (PICO) або дослідницькі питання.

**Область 1 - *Точність діагностики* (запитання PICO): Чи мають ШПТБ такі ж або кращі діагностичні показники, ніж ТШП або АВГІ, для виявлення ТБ-інфекції?**

Область 2 – *Безпека:* Чи викликають тести ШПТБ для виявлення ТБ-інфекції більше побічних реакцій, ніж тести ТШП або АВГІ?

* Яким є ризик виникнення несприятливих подій при застосуванні тестів ШПТБ порівняно з чинним тестом ТШП або АВГІ?
* Розгляньте дані про локальні та системні реакції, класифіковані за типом, тяжкістю та серйозністю, а також стратифіковані за підгрупами.
* За можливості, обчисліть відносні ризики; однак за відсутності контрольної групи, яка б отримувала тест порівняння, повідомте про частоту (%) виникнення несприятливих подій.

**Область 3 *– Аналіз економічної ефективності:* Які економічні міркування стосовно ШПТБ у порівнянні з ТШП або АВГІ?**

* Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?
* Наскільки достовірними є докази щодо потреб у ресурсах (витрат)?
* Економічна ефективність інтервенції свідчить на користь інтервенції чи порівняння?

Область 4 – *Точка зору користувача:* Якими є погляди та точки зору кінцевих користувачів4 щодо використання нових шкірних тестів *in vivo* для виявлення ТБ-інфекції?

* Чи існує значна невизначеність або варіативність щодо того, наскільки кінцеві користувачі цінують основні результати?
* Яким буде вплив на справедливість щодо здоров'я?
* Чи надання інтервенції є прийнятною для ключових зацікавлених сторін?
* Чи можливо реалізувати інтервенцію?

Достовірність доказів об'єднаних досліджень оцінювали систематично за допомогою запитань PICO, використовуючи підхід GRADE (оцінка, розробка та аналіз рекомендацій) (2, 3). Підхід GRADE забезпечує загальну оцінку якості (або достовірності) доказів і має структуру для перетворення доказових даних у рекомендації; крім того, в рамках цього підходу, навіть якщо дослідження діагностичної точності мають обсерваційний дизайн, вони приймаються як високоякісні докази.

Для створення зведених таблиць результатів було використано інструмент розробки настанов GRADEpro (програмне забезпечення, яке використовується для створення таблиць зведених результатів систематичних оглядів Кокрана) (*4*). Якість доказів була оцінена як висока (не було знижено), помірна (знижена на один рівень), низька (знижена на два рівні) або дуже низька (знижена більш ніж на два рівні) на основі п'яти факторів: ризики систематичної похибки, опосередкованість, неузгодженість результатів між дослідженнями, неточність та інші міркування. Якість (достовірність) доказів знижували на один рівень при виявленні серйозної проблеми і на два рівні при виявленні дуже серйозної проблеми в будь-якому з факторів, що використовуються для оцінки якості доказів. Для даних систематичних оглядів, які мали якісний характер, використовували інструмент GRADE-CERQual. Інструмент вивчає методологічні обмеження включених досліджень, узгодженість кожного висновку огляду, повноту даних на підтримку висновку огляду та відповідність включених досліджень питанням огляду дослідження; він використовується для оцінки якості даних, отриманих у ході проведення якісних досліджень.

Синтез даних був структурований навколо попередньо поставленого запитання PICO, як зазначено вище. Наступні веб-додатки надають додаткову інформацію для синтезу та аналізу доказів:

* ***Веб-додаток А.*** *Точність шкірних тестів на основі антигену Mycobacterium tuberculosis: систематичний огляд та метааналіз*
* ***Веб-додаток B.*** *Безпека шкірних тестів на основі антигену Mycobacterium tuberculosis: систематичний огляд та метааналіз*
* ***Веб-додаток C.*** *Профілі GRADE шкірних тестів на основі антигену Mycobacterium tuberculosis*
* ***Веб-додаток D.*** *Економічна ефективність шкірних тестів на основі антигену Mycobacterium tuberculosis: систематичний огляд*
* ***Веб-додаток E.*** *Моделювання економічних доказів використання шкірних тестів на основі антигену Mycobacterium tuberculosis*
* ***Веб-додаток F.*** *Якісні докази використання шкірних тестів на основі антигену Mycobacterium tuberculosis*
* ***Веб-додаток G.*** *Шкірні тести на основі антигену Mycobacterium tuberculosis: таблиця «доказів для прийняття рішення».*

##### Діагностична точність

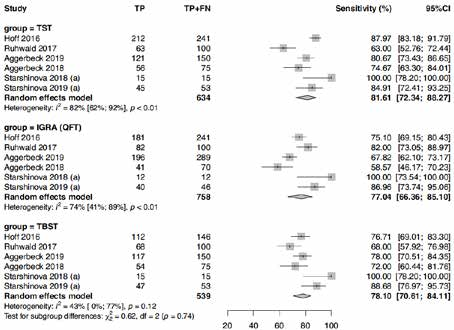
Були виявлені дослідження діагностичної точності, які оцінювали чутливість, специфічність та відповідність (конкордантність) тестів ШПТБ. Не було виявлено досліджень щодо ефективності ПЛТ на основі результатів діагностичних тестів, щодо прогностичної цінності розвитку ТБ-захворювання або частки осіб, які розпочали ПЛТ.

Оцінені докази для тестів Cy-Tb і C-TST включають рекомендовану виробником індурацію розміром не менше 5 мм в якості порогового значення. Згідно з інструкцією по застосуванню Діаскінтесту, наявність індурації будь-якого розміру вважається позитивною відповіддю. Однак оцінені докази також включали деякі дослідження стосовно Діаскінтесту, під час яких в якості порогового значення використовували індурацію розміром принаймні в 5 мм, із зазначенням, де це доречно.

Чутливість

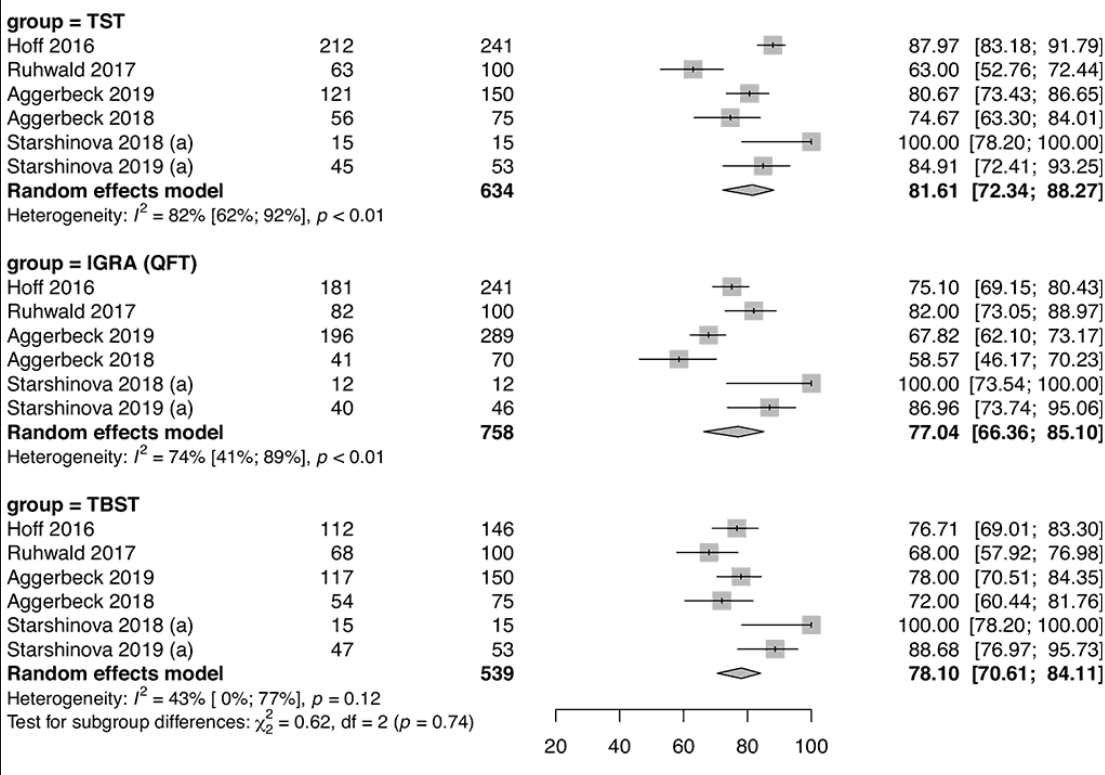
Загалом 20 досліджень, що включали 1627 учасників, надали дані для оцінки чутливості тестів ШПТБ у людей з мікробіологічно підтвердженим ТБ, що використовували в якості проксі-фактора для чутливості при діагностуванні ТБ-інфекції. Із них: у шести дослідженнях за участю 539 осіб здійснювали пряме порівняння тестів ТШП або АВГІ (або обидва); 17 досліджень включали 1276 учасників, які були ВІЛ-негативними або чий ВІЛ-статус був невідомий; п'ять досліджень включали 317 ЛЖВ; і чотири дослідження включали 34 учасники віком до 18 років. Із включених досліджень, 14 оцінювали Діаскінтест, чотири - Cy-Tb і три - C-TST, як показано на **Рис. 3.1.1.1-3.1.1.2**.

###### Рис. 3.1.1.2 Чутливість ШПТБ у всіх дослідженнях за участю осіб з ВІЛ-негативним або невідомим статусом

****

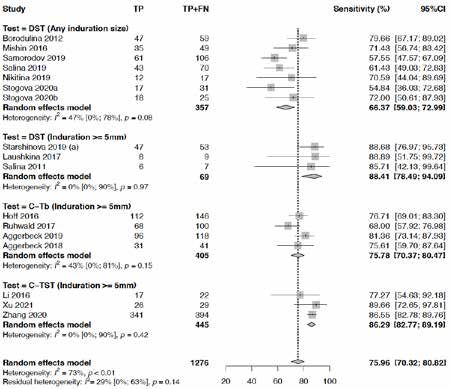
**Примітки перекладача**. ШПТБ: шкірні тести на основі антигену *Mtb;* ДІ: довірчий інтервал; TP: істинно позитивний результат; TP+FN: істинно позитивний результат + хибнонегатиний результат; Group=TST: група використання ШТП; group=IGRA (QFT): група використання АВГІ (QFT); group=TBST: група використання ШПТБ; Random affects model: модель випадкових ефектів; Heterogeneity: неоднорідність; Test for subgroup differences: Дослідження на відмінності у підгрупах

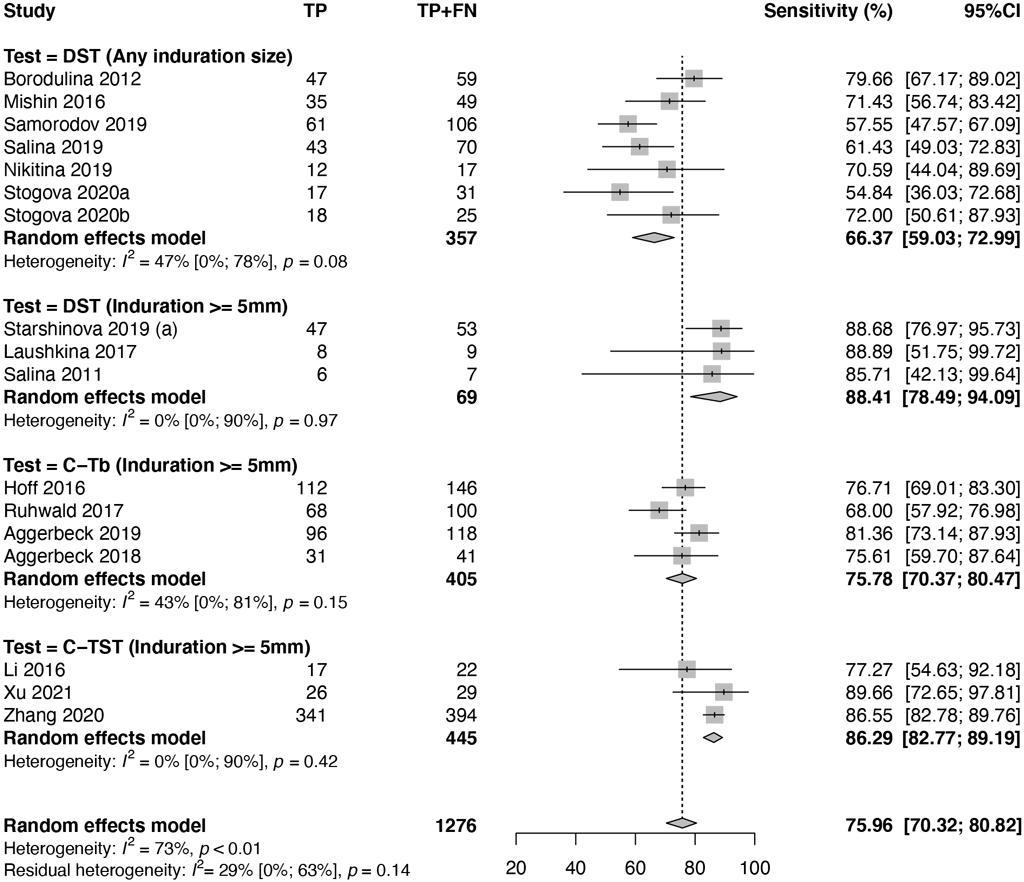
|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **TP** | **TP+FN** |  | **Чутливість (%)** | **95% ДІ** |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |



У шести перехресних дослідженнях (**рис. 3.1.1.1**) об'єднана чутливість на противагу мікробіологічному еталонному стандарту на виявлення ТБ-захворювання становила 78,1% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 70,6-84,1%). Докази вважалися такими, що мають високий ступінь достовірності, рейтинг яких не було знижено. Дослідження Старшинової 2018 р. (5) і 2019 р. (6) оцінювали результати Діаскінтесту з пороговим значенням ущільнення (індурації) не менше 5 мм; решта досліджень були прямими порівняльними дослідженнями, в яких оцінювали Cy-Tb. Оцінювані доказові дані для Cy-Tb включали порогове значення індурації не менше 5 мм у всіх дослідженнях. У чотирьох дослідженнях (7-10) порогове значення індурації при ТШП становило 5 мм для ЛЖВ і 15 мм для ВІЛ-негативних осіб. До цього аналізу були включені лише дослідження Діаскінтесту та Cy-Tb.

###### Рис. 3.1.1.2 Чутливість ШПТБ у всіх дослідженнях за участю осіб з ВІЛ-негативним або невідомим статусом

****



|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **TP** | **TP+FN** |  | **Чутливість (%)** | **95% ДІ** |

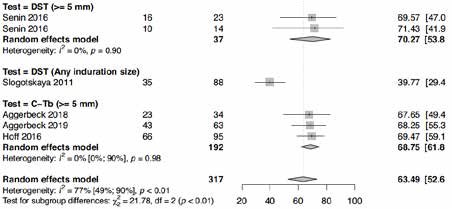
|  |
| --- |
| **Примітки перекладача**. ШПТБ: шкірні тести на основі антигену *Mtb;* ДІ: довірчий інтервал; TP: істинно позитивний; TP+FN: істинно позитивний + хибнонегатиний; Test=DST (any induration size): ТМЧ (будь-який розмір ущільнення); Test=DST (induration ˃=5 mm): ТМЧ (ущільнення ˃=5 мм); Test=C-TB (induration ˃=5 mm): тест С-ТБ (ущільнення ˃=5 мм); Test=C-TST: тест C-TST (ущільнення ˃=5 мм); Random affects model: модель випадкових ефектів; Heterogeneity: неоднорідність; Residual henerogeneity: залишкова неоднорідність |

Об'єднана чутливість у 17 дослідженнях, представлених на **Рис. 3.1.1.2**, серед учасників, які були ВІЛ-негативними або мали невідомий ВІЛ-статус, становила 76,0% (95% ДІ: 70,3–80,8%). Оцінки чутливості були нижчими в дослідженнях з використанням Діаскінтесту (будь-який розмір ущільнення). Причина цього є неясною; це може відображати різні досліджувані популяції або якість дослідження. У результаті, достовірність доказів була знижена на один рівень через неузгодженість результатів між дослідженнями та на один рівень через неточність. Отже, достовірність доказів вважалася дуже низькою. Незважаючи на рекомендацію виробника використовувати ущільнення будь-якого розміру в якості позитивного результату, чутливість у дослідженнях стосовно використанням Діаскінтесту з

показником ущільнення розміром принаймні в 5 мм в якості порогового значення була більш наближеною до інших тестів в цьому класі, які всі використовують порогове значення не менше 5 мм.

Ризик систематичної похибки вважався серйозним через те, що особа володіла знаннями щодо еталонних стандартів при інтерпретації результатів індексних тестів. У більшості досліджень Діаскінтесту відбір учасників та вибір еталонного стандарту були неясними; отже, достовірність доказів була знижена на один рівень через ризики систематичної похибки. Чутливість варіювала від 55% до 100% (причини такої неоднорідності невідомі); отже, достовірність доказів була знижена на один рівень через неузгодженість результатів між дослідженнями. Таким чином, загальна достовірність доказів була визнана низькою.

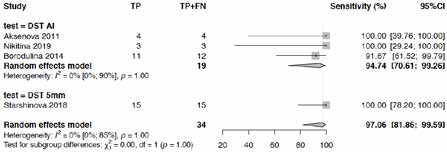
###### Рис. 3.1.1.3 Чутливість тестів ШПТБ у ЛЖВ

****

|  |
| --- |
| **Примітки перекладача:** ШПТБ: шкірні тести на основі антигену *Mtb;* ЛЖВ: люди, які живуть з ВІЛ; DST: ТМЧ; any induration size: будь-який розмір ущільнення; Heterogeneity: неоднорідність; Random effects model: модель випадкових ефектів; Test for subgroup differencies: Дослідження на відмінності у підгрупах |

До аналізу, представленого на **рис. 3.1.1.3**, були включені лише дослідження Діаскінтесту та Cy-Tb. Об'єднана чутливість серед ЛЖВ у п'яти дослідженнях становила 63,5% (95% ДІ: 52,6-73,2%). Ризик систематичної похибки вважався серйозним для досліджень Діаскінтесту через те, що при інтерпретації результатів індексних тестів особа, яка проводила дослідження, володіла знаннями про еталонні стандарти; отже, достовірність доказів була знижена на один рівень через ризик систематичної похибки. Оцінки чутливості були найнижчими (39,8%) в одному дослідженні, в якому використовували Діаскінтест (будь-який розмір ущільнення). Причина низької чутливості для Діаскінтесту (будь-який розмір ущільнення) є неясною, і достовірність доказів була знижена на один рівень через неузгодженість результатів між дослідженнями. Достовірність також була знижена на один рівень через неточність. Таким чином, достовірність доказів була визнана дуже низькою.

###### Рис. 3.1.1.4 Чутливість тестів ШПТБ у дітей та підлітків

****

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **TP** | **TP+FN** |  | **Чутливість (%)** | **95% ДІ** |

|  |
| --- |
| **Примітки перекладача**. ШПТБ: шкірні тести на основі антигену *Mtb;*ДІ: довірчий інтервал; TP: істинно позитивний результат; TP+FN: істинно позитивний + хибнонегатиний результат; Test=DST: ТМЧ; AI: будь-який розмір ущільнення; Random affects model: модель випадкових ефектів; Heterogeneity: неоднорідність; Test for subgroup differencies: Дослідження на відмінності у підгрупах |

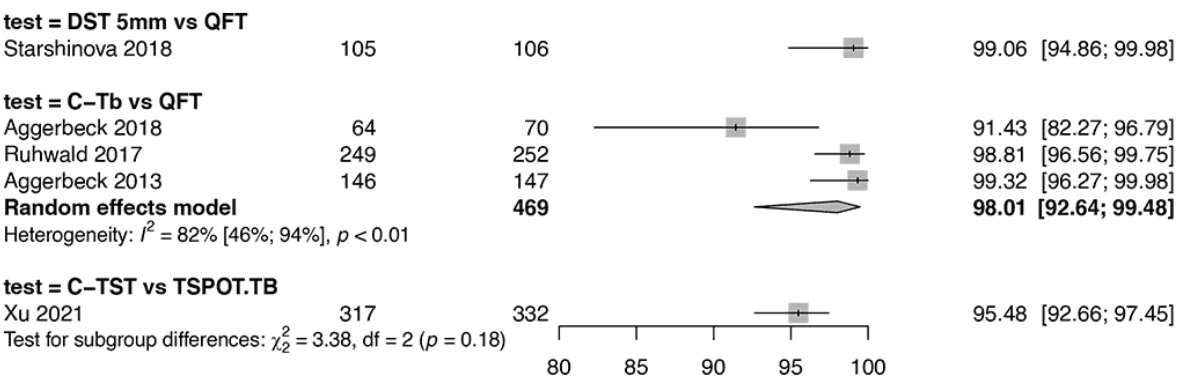
Чутливість ШПТБ серед дітей та підлітків показано на **рис. 3.1.1.4**. Об'єднана чутливість у чотирьох дослідженнях для цього класу тестів становила 97,1% (95% ДІ: 81,9-99,6%). Кількість учасників, включених у цей аналіз, була невеликою - лише 34 учасники в чотирьох дослідженнях; тому, оцінки дослідження були знижені на два рівні за неточність. Таким чином, достовірність доказів була визнана низькою. Для цього аналізу були доступні лише дослідження Діаскінтесту. Аггербек (7) оцінив чутливість тесту Cy-Tb у 12 дітей та підлітків з ТБ, з яких лише два були підтверджені бактеріологічно та не були включені в рисунок.

#### Специфічність

Загалом 14 досліджень, в яких приймали участь 3792 особи, надали дані для оцінки специфічності ШПТБ (в тому числі різниці в специфічності порівняно з еталонним тестом); три з них включали 1104 дитини та підлітків, а три - 587 вакцинованих БЦЖ осіб. Специфічність вимірювали у здорових осіб з негативними результатами АВГІ. Різниця в специфічності використовувалася як альтернативний показник специфічності і розраховувалася як різниця у відсотковому співвідношенні негативних результатів між ШПТБ і ТШП або АВГІ в групах здорового населення.

###### Рис. 3.1.1.5 Специфічність у здорових осіб з негативними результатами АВГІ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **TP** | **TP+FN** |  | **Чутливість (%)** | **95% ДІ** |

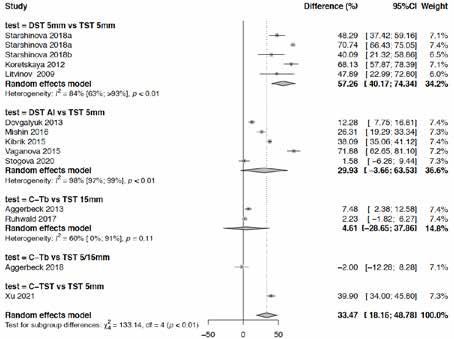


|  |
| --- |
| **Примітки перекладача**. ДІ: довірчий інтервал; TP: істинно позитивний; TP+FN: істинно позитивний + хибнонегатиний; DST: ТМЧ; QFT: квантифероновий тест на ТБ; Random affects model: модель випадкових ефектів; Heterogeneity: неоднорідність; Test for subgroup differencies: Дослідження на відмінності у підгрупах |

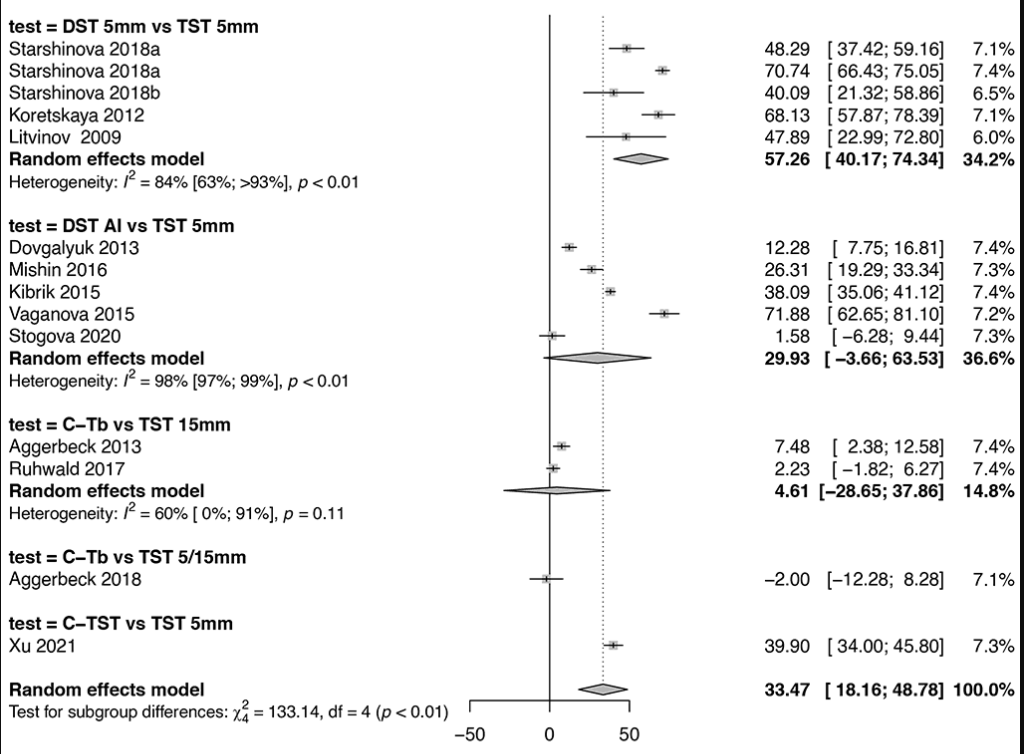
Специфічність, оцінена в п'яти дослідженнях, представлених на рис. **3.1.1.5**, була високою для всіх трьох тестів у класі ШПТБ. Для Діаскінтесту вона становила 99,1% (95% ДІ: 93,6-99,9%) порівняно з QFT; для Cy-Tb - 98,0% (95% ДІ: 92,6-99,5%) порівняно з QFT; і для C-TST - 95,5% (95% ДІ: 92,6-97,3%) порівняно з тестом T-Spot. Під час зустрічі ГРН учасники зазначили, що, враховуючи сукупність доказів (які включали дослідження дуже низької якості), загальна достовірність доказів щодо впливу тестів на специфічність була дуже низькою.

Специфічність у дітей та підлітків (2 дослідження, 176 пацієнтів), визначена в осіб з негативними результатами АВГІ, була високою. Для Діаскінтесту з пороговим значенням не менше 5 мм, специфічність становила 99,1% (95% ДІ: 94,9-99,9%) порівняно з QFT, а для Cy-Tb - 91,4% (95% ДІ: 82,2-96,1%) порівняно з QFT. Специфічність у вакцинованих БЦЖ осіб (3 дослідження, 292 пацієнти), визначена у здорових осіб з негативними результатами АВГІ, також була високою і становила 97-99% (залежно від тесту), з об'єднаним значенням 99,0% (95% ДІ: 96,9-99,7%). Більш детальну інформацію можна знайти у **веб-додатку А**.

###### Рис. 3.1.1.6 Відмінність у показниках специфічності – ШПТБ на противагу ТШП

****

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** |  | **Відмінність (%)** | **95% ДІ Ваги** |



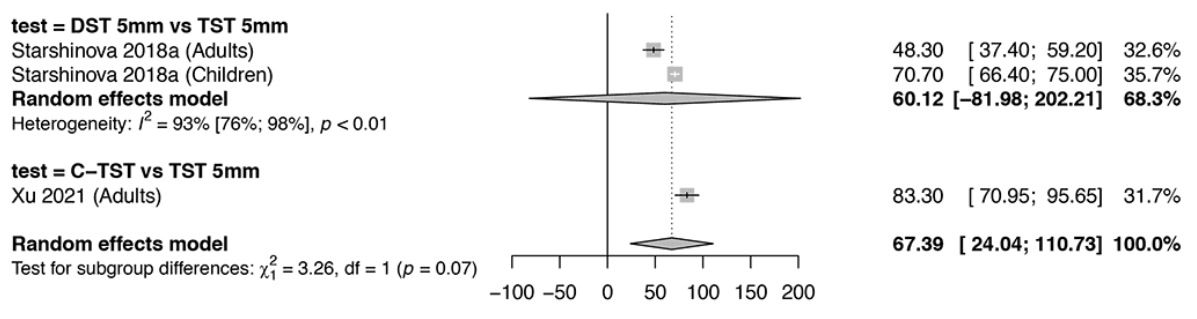
|  |
| --- |
| **Примітки перекладача**. ДІ: довірчий інтервал; DST: ТМЧ; АІ: будь-який розмір ущільнення; TST: туберкулінова шкірна проба (ТШП); Random affects model: модель випадкових ефектів; Heterogeneity: неоднорідність; Test for subgroup differencies: Дослідження на відмінності у підгрупах |

Загальна об'єднана відмінність у специфічності в 14 дослідженнях (рис. 3.1.1.6), при порівнянні тестів ШПТБ і ТШП, була на 33,5% (95% ДІ: 18,2-48,8%) вищою для тесту ШПТБ. У дослідженнях Діаскінтесту та C-TST, проведених у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, відмінність у специфічності була вищою для Діаскінтесту порівняно з тестом ТШП (при цьому обидва тести мали порогове значення не менше 5 мм) (57,3%, 95% ДІ: 40,2-74,3%), ніж для Діаскінтесту (з будь-яким розміром ущільнення) порівняно з тестом ТШП з пороговим значенням не менше 5 мм (29,9%, 95% ДІ: -3,66-63,5%). Для тесту C-TST порівняно з ТШП з пороговим значенням принаймні 5 мм різниця у специфічності становила 39,9% (95% ДІ: 34,0-45,8%). Натомість, в дослідженнях тесту Cy-Tb, проведених у країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, різниця показників специфічності між тестом Cy-Tb і тестом ТШП була менш вираженою, але була більшою при застосуванні тесту ТШП з пороговим значенням не менше 15 мм (4,61%, 95% ДІ: -28,6-37,9%), ніж для тесту ТШП з пороговим значенням у 5 або 15 мм (-2,0%, 95% ДІ: -12,3-8,3%). Різницю можна пояснити фоновим рівнем БЦЖ у досліджуваних популяціях або використаними пороговими значеннями. На рис. **3.1.1.7** наведено детальніші дані про специфічність ШПТБ на противагу тесту ТШП у вакцинованих БЦЖ осіб. Загальний ризик систематичної похибки вважався серйозним, оскільки розподіл тестів за групами не був сліпим у жодному з досліджень, окрім при дослідженні тесту Cy-Tb. У більшості досліджень Діаскінтесту відбір учасників та діагностика за допомогою еталонного стандарту були нечіткими. Тому достовірність доказів була знижена на один рівень через ризик систематичної похибки. Різниця в специфічності коливалася в діапазоні від -2% до 72%; отже, достовірність доказів була знижена ще на один рівень через неузгодженість результатів між дослідженнями. Отже, достовірність доказів щодо різниці в специфічності між тестами ШПТБ і ТШП була низькою.

###### 

###### Рис. 3.1.1.7 Різниця у специфічності – використання тестів ШПТБ на противагу ТШП у вакцинованої БЦЖ популяції

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Дослідження** |  | **Відмінність (%) 95% ДІ Ваги** | |  |  |

****

|  |
| --- |
| **Примітки перекладача**. ДІ: довірчий інтервал; DST: ТМЧ; TST: туберкулінова шкірна проба (ТШП); Random affects model: модель випадкових ефектів; Heterogeneity: неоднорідність; Test for subgroup differencies: Дослідження на відмінності у підгрупах |

Два дослідження (три аналізи) надали дані про відмінність у специфічності тестів у вакцинованих БЦЖ популяціях, яка була навіть вищою в цій групі населення, ніж у популяціях, де лише деякі люди отримали щеплення БЦЖ; об'єднана відмінність у специфічності становила 67,4% (95% ДІ: 24,0-110,7%). Загальний ризик систематичної похибки вважався серйозним, оскільки розподіл тестів за групами не був сліпим; отже, достовірність доказів була знижена на один рівень через ризик систематичної похибки. Довірчий інтервал (ДІ) був широким, коливаючись в діапазоні від 24,0% до 110,7%, тому достовірність доказів була знижена ще на один рівень через неточність. Отже, достовірність доказів щодо відмінності в специфічності між тестами ШПТБ і ТШП в популяціях, вакцинованих БЦЖ, була низькою.

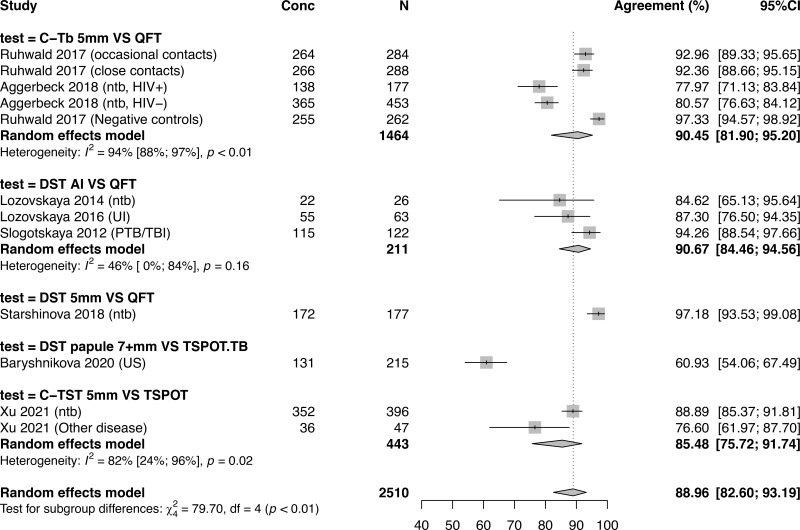
Об'єднана відмінність у специфічності в шести дослідженнях, під час яких порівнювали тести ШПТБ та АВГІ, була низькою і становила 2,3% (95% ДІ: –1,6–6,2%), що означає подібність тестів ШПТБ до АВГІ з точки зору специфічності.

##### Узгодженість результатів тестів

Загалом було включено 16 досліджень за участю 3198 осіб (з них чотири дослідження включало 1307 учасників віком до 18 років) для оцінки узгодженості результатів індексних тестів з тестами порівняння (тест ТШП або АВГІ, або обидва). Серед учасників без захворювання на ТБ показник узгодженості результатів був високим (≥90%) для тесту Cy-Tb та Діаскінтесту (будь-який розмір ущільнення) та індурацією при Діаскінтесту розміром 5 мм - порівняно з тестом QFT (**рис. 3.1.1.8**). Узгодженість була дещо нижчою - 85,5% (95% ДІ: 75,7-91,7%) для C-TST порівняно з T-Spot. В одному дослідженні, в якому оцінювали Діаскінтест з розміром ущільнення не менше 7 мм порівняно з T-Spot, узгодженість була значно нижчою - 60,9% (95% ДІ: 54,3-67,2%). Ризик систематичної похибки було визнано серйозним, оскільки у п'яти дослідженнях розподіл тестів за групами здійснювали без застосування методу засліплення; отже, достовірність доказів була знижена на один рівень через ризик систематичної похибки. Узгодженість між різними тестами і дослідженнями коливалася в межах широкого діапазону (від 61% до 97%), тому достовірність доказів було знижено на один рівень через невідповідність. У результаті, достовірність доказів щодо узгодженості між тестами ШПТБ і АВГІ була низькою.

**Рис. 3.1.1.8 Узгодженість результатів тестів ШПТБ на противагу АВГІ в усіх дослідженнях, включаючи учасників без активної форми ТБ**

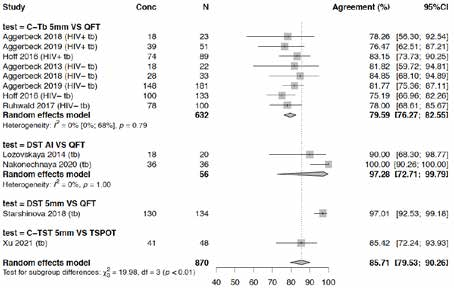
|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **Концентрація** | **Кількість** | **Узгодженість (%)** | **95% ДІ** |



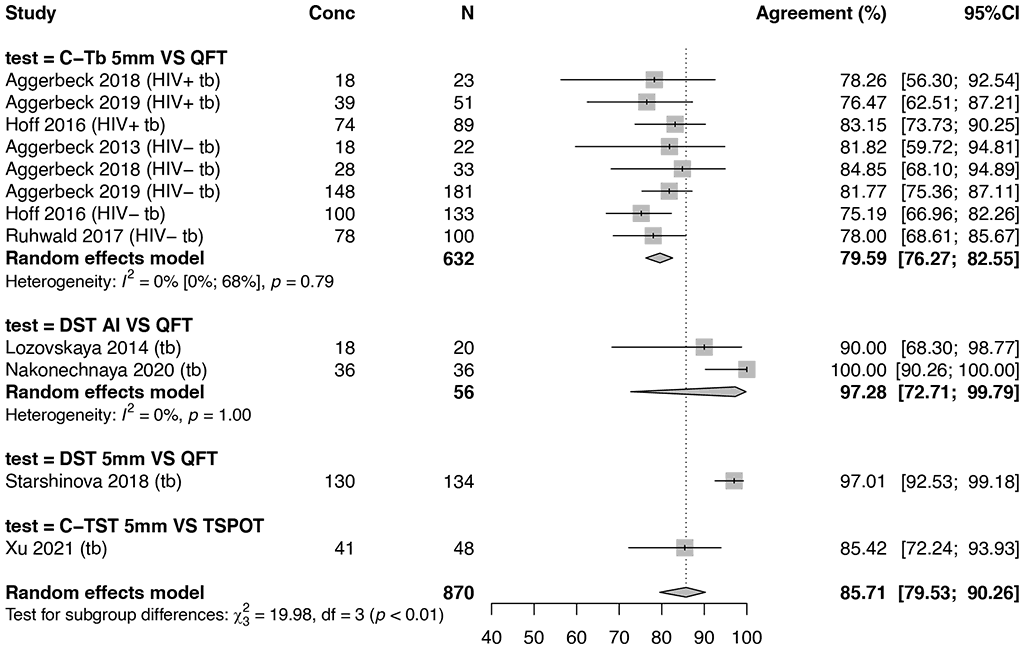
|  |
| --- |
| **Примітки перекладача**. ДІ: довірчий інтервал; occasional contacts: епізодичні контакти; close contacts: близькі контакти; negative controls: негативні контролі; DST: тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ); АІ: будь-який розмір ущільнення; QFT: квантифероновий тест на ТБ; Random affects model: модель випадкових ефектів; Heterogeneity: неоднорідність; PTB/TBI: ТБ легень/інфекція ТБ; other disease: інше захворювання; Test for subgroup differencies: Дослідження на відмінності у підгрупах |

Серед учасників із захворюванням на туберкульоз спостерігали високу узгодженість результатів між тестами ШПТБ та АВГІ в якості тесту порівняння (85,7%) (**рис. 3.1.1.9**). Деяка варіабельність узгодженості результатів спостерігалася між різними тестами: 79,6% (95% ДІ: 76,3-82,6%) для Cy-Tb з розміром ущільнення в 5 мм порівняно з квантифероновим тестом (QFT); 97,3% (95% ДІ: 72,7-99,8%) - для Діаскінтесту (ущільнення будь-якого розміру) порівняно з тестом QFT; і 97,0% (95% ДІ: 92,3- 98,9%) - для ТМЧ з ущільнення розміром в 5 мм порівняно з QFT. Узгодженість була дещо нижчою та становила 85,4% (95% ДІ: 72,4-92,9%) для тесту C-TST порівняно з T-Spot. Ризик систематичної похибки вважався серйозним, оскільки в чотирьох дослідженнях розподіл тестів за групами не проводили за методом засліплення; отже, достовірність доказів була знижена на один рівень через ризик систематичної похибки. Узгодженість коливалася в діапазоні від 75% до 100% для різних тестів і досліджень, тому достовірність доказів була знижена на один рівень через неузгодженість результатів між дослідженнями. Загальна достовірність доказів щодо узгодженості результатів між тестами ШПТБ та АВГІ у людей з ТБ, була визнана низькою.

**Рис. 3.1.1.9 Узгодженість результатів тестів ШПТБ на противагу АВГІ в усіх дослідженнях, включаючи людей з активною формою ТБ**

****

|  |
| --- |
| **Примітки перекладача**. ДІ: довірчий інтервал; DST: тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ); АІ: будь-який розмір ущільнення (індурації); QFT: квантифероновий тест на ТБ; Random affects model: модель випадкових ефектів; Heterogeneity: неоднорідність; Test for subgroup differencies: Дослідження на відмінності у підгрупах |



|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **Концентрація** | **Кількість** | **Узгодженість (%)** | **95% ДІ** |

##### Безпека

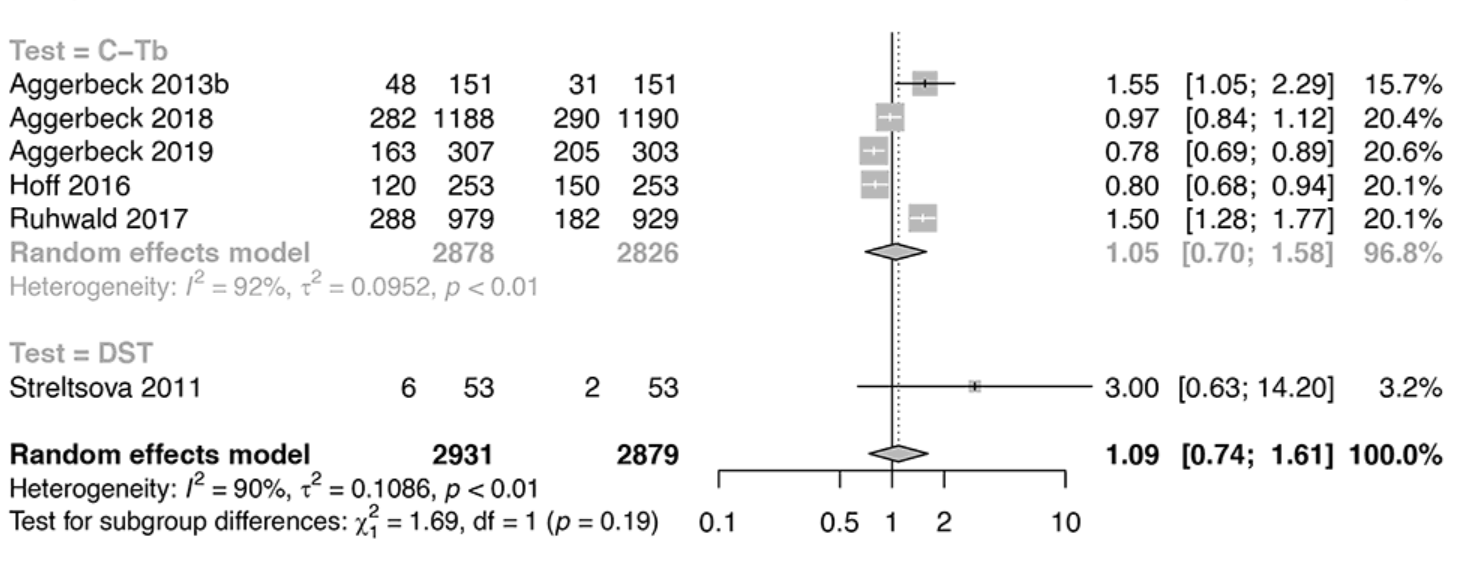
Було проведено систематичний огляд досліджень, в яких повідомлялося про результати, що становлять інтерес, включаючи місцеві реакції, тобто реакції у місці введення ін'єкції (ISR) та системні несприятливі події внаслідок застосування тесту ШПТБ. Пошук досліджень проводили за наступними базами даних від початку її створення до 30 липня 2021 року: Medline, Embase, електронна бібліотека, Китайська база даних біомедичної літератури та Китайська національна база даних інфраструктури знань. З окремими виробниками тестів зв'язувалися на предмет окремого дослідження, а дослідження були визначені шляхом публічного запиту ВООЗ на отримання даних. До огляду були включені лонгітюдні дослідження та дослідження «випадок-контроль», в яких повідомлялося про виникнення несприятливих подій у людей при використанні індексних тестів окремо або в порівнянні з визнаними тестами порівняння (наприклад, тести QFT, T-Spot і ТШП), без мовних обмежень. Скринінг назв і рефератів, а також повних текстів статей та оцінку якості виконували два дослідники шляхом проведення двох паралельних аналізів. Метааналіз проводили, використовуючи моделі випадкових ефектів, а дослідження, які вважалися клінічно однорідними, були об'єднані.

Загалом було виявлено сім досліджень для тесту Cy-Tb, п’ять - для C-TST і 11 - для Діаскінтесту. Характеристики досліджень були наступними:

* Тест Cy-Tb: клінічні випробування - було проведено три дослідження в Південній Африці та чотири в Європі. Більшість учасників були дорослими; в дослідженнях, які проводили в Південній Африці, 20-40% учасників були ЛЖВ. П'ять із семи досліджень включали випадковий розподіл за двома групами - група тесту Cy-Tb та група тесту ТШП, що дозволило порівняти виникнення реакцій в місці введення ін'єкції (ISR). Усі п'ять досліджень були включені в об'єднану оцінку доказів щодо будь-якої реакції в місці введення ін'єкції. Лише одне дослідження надало порівняльні дані щодо системних реакцій. Це дослідження також було включено в об'єднану оцінку доказів на предмет системних реакцій.
* Тест C-TST: усі п'ять досліджень були проведені в Китаї і включали лише ВІЛ-негативних дорослих. Усі вони включали нерандомізований розподіл тесту C-TST та TST за двома групами; таким чином, жодне дослідження, яке б оцінювало тест C-TST не було включено до об'єднаної оцінки доказів для будь-якої реакції в місці введення ін'єкції. Крім того, у доступі не було жодного дослідження, яке б включало будь-які порівняльні дані стосовно системних реакцій.
* Діаскінтест: перехресні дослідження з використанням даних, що збирають постійно, які були проведені переважно в Російській Федерації та одне в Україні та включали різні групи населення (здорові дорослі, діти та підлітки, контакти з пацієнтами з ТБ та випадками ТБ). Два дослідження Діаскінтесту надали зіставні дані про реакції в місці введення ін'єкції (ISR), однак в одному з цих досліджень не було надано інформації про кількість учасників, які зазнали будь-якої в місці введення ін’єкції; таким чином, лише одне дослідження Діаскінтесту було включено до метааналізу.

###### Рис. 3.1.1.10 Будь-які реакції у місці введення ін'єкції

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **Тест ШПТБ**  **Події Усього** | **Тест ТШП**  **Події Усього** | **Відношення ризиків (ВР)** | **ВР** | **95% ДІ** | **Ваги** |



|  |
| --- |
| **Примітки перекладача**. ШПТБ: шкірні проби на антиген мікобактерій ТБ; ТШП: туберкулінова шкірна проба; ДІ: довірчий інтервал; Random affects model: модель випадкових ефектів; Heterogeneity: неоднорідність; DST: тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ); Test for subgroup differencies: Дослідження на відмінності у підгрупах |

Частка ЛЖВ: Дослідження Аггербека в 2018 р. (*7* ) (25%), Аггербека в 2019 р.(*8*) (20%); Хоффа в 2016 р. (*10*) (39,5%). Інші дослідження включали ВІЛ-негативних осіб. Дослідження Аггербака в 2018 р. (*7*) включали дітей віком до 5 років (20%) та віком 5-17 років (31%); дослідження Рувальда в 2017 р. (*9*) включали дітей віком до 5 років (3,5%) та віком 5-17 років (8,8%). Інші дослідження включали дорослих. Дослідження Хоффа в 2016 р. (*10*), Аггербека в 2019 р. (*8*) та Стрельцова в 2011 р. (*11*) включали лише людей з ТБ.

Об'єднаний ризик будь-якої реакції в місці введення ін'єкції внаслідок використання тесту Cy-Tb (кількість учасників = 2878 осіб, 5 досліджень) та Діаскінтесту (кількість учасників = 53 особи, 1 дослідження), представлений **на рис. 3.1.1.10**, суттєво не відрізнявся від тесту ТШП (відношення ризиків [ВР] 1,09; 95% ДІ: 0,74-1,61). Ризик будь-якої системної реакції можна було аналізувати лише в одному дослідженні (тест Cy-Tb), яке дозволило провести таке порівняння, і суттєво не відрізнялося від тесту ТШП (ВР 0,84; 95% ДІ: 0,60-1,10). Дослідження Діаскінтесту було визнано таким, що має високий ризик систематичної похибки, тоді як за результатами рандомізованих контрольованих досліджень загальна достовірність доказів для будь-якої ISR була оцінена як висока. Для будь-яких системних реакцій загальна достовірність доказів була оцінена як помірна через невеликий розмір вибірки та широкий ДІ.

У відповідь на запит членів ГРН представити дані стосовно післяреєстраційного нагляду за Діаскінтестом виробник надав наступні дані: у 2019-2021 рр. було проведено понад 55,7 млн діагностичних досліджень Діаскінтесту, при цьому було виявлено 27 випадків серйозних несприятливих реакцій та 30 випадків несерйозних несприятливих реакцій. На основі сукупності даних ГРН оцінила достовірність доказів як високу.

На основі даних, представлених на зустрічі ГРН, було зроблено висновок, що профіль безпеки нових тестів ШПТБ подібний до профілю безпеки тесту ТШП і асоціюється здебільшого з легкими реакціями в місці введення ін'єкції, такими як свербіж та біль. Проаналізовані дослідження не виявили жодних сигналів з точки зору безпеки, які могли б вплинути на вибір між конкретними тестами ШПТБ і ТШП. Однак група також зазначила, що це не був повний огляд безпеки, який охоплює безпеку продукту, дослідження на тваринах або доклінічні дослідження. Перш ніж впроваджувати будь-який з продуктів ШПТБ, необхідно провести нормативну оцінку безпеки.

##### Аналіз витрат та ефективності витрат

Було проведено два огляди відповідно до настанов стосовно елементів звітування, яким надається перевага, для систематичних оглядів і метааналізів» (PRISMA) з метою вивчення витрат та економічної ефективності:

* нових тестів ШПТБ, таких як Діаскінтест, C-TST та Cy-Tb (первинний огляд); а також
* тестів ТШП та АВГІ (вторинний огляд).

Відбиралися статті, в яких було надано економічні оцінки діагностичних тестів (витрати та економічна ефективність) з точки зору надавачів медичних послуг, та які були пов'язані з інфекцією ТБ у людей. Було проведено аналіз статей, написаних англійською, китайською або російською мовами та опублікованих в базах даних Medline, OVID, Chinese Biomedical Literature, China National Knowledge Infrastructure та російських електронних бібліотеках. Якість досліджень оцінювали за допомогою контрольного списку Драммонда (Drummond).

Крім того, для цілей зустрічі ГРН було розроблено модель ланцюга Маркова (марковського процесу) для вивчення економічної ефективності тестів ШПТБ на противагу наявним наразі тестам, ТШП та АВГІ. При моделюванні когорти осіб, які переходять між різними станами та етапами каскаду надання медичної допомоги при ТБ, модель враховувала наступні параметри:

* поширеність інфекції ТБ серед осіб, які не мають захворювання на ТБ, у відсотках;
* особи, які завершили лікування після його початку після позитивного результату тесту на ТБ, у відсотках;
* особи, які не розпочали лікування після отримання позитивного результату тестування на ТБ, у відсотках;
* особи, які перервали лікування після його початку після отримання позитивного результату тесту на ТБ, відсоток;
* розвиток ТБ-інфекції до активної форми захворювання на ТБ, ймовірність;
* ефективність лікування ТБ-інфекції;
* охоплення лікуванням осіб з активною формою ТБ;
* одужання після активної форми ТБ (проліковані + не проліковані);
* смерть внаслідок активної форми ТБ (проліковані + не проліковані);
* ймовірність істинно позитивного результату тесту за наявності у пацієнта ТБ-інфекції (чутливість); та
* ймовірність істинно негативного результату тесту за відсутності у пацієнта інфекції ТБ (специфічність).

Параметри моделі, витрати за одиницю продукції та оцінки точності діагностичних тестів були отримані з літературних джерел, в тому числі зі згаданих вище систематичних оглядів. Ми також зв'язалися з виробниками нових тестів ШПТБ, щоб отримати інформацію про вартість нових тестів. Однак лише компанія «Генеріум»-виробник Діаскінтесту, надала орієнтовну вартість тесту, включаючи вартість доставки, для різних обсягів поставок. Отже, дослідження моделювання було зосереджено на Діаскінтесті як на представнику класу тестів ШПТБ.

Модель була параметризована для трьох країн: Бразилії, Південної Африки та Великої Британії. У цьому аналізі було розглянуто три стратегії тестування: Діаскінтест (індексний тест); ШПТБ; і Квантиферон-ТБ АВГІ, Gold In-Tube або Gold Plus (тести порівняння). Результати, про які повідомлялося, включали вартість одиниці продукту (у доларах США)5 на одного пацієнта, інкрементний коефіцієнт ефективності витрат (ICER) та додаткову чисту користь на один рік життя з поправкою на якість (QALY). Витрати на одиницю продукції, що розглядалися в кожній країні, включали вартість тестового набору, час роботи персоналу, лабораторні витрати та одноразові витрати. Витрати розглядалися з точки зору системи охорони здоров'я і не відображали витрати пацієнта або суспільства.

Оскільки була доступна лише інформація про Діаскінтест, було проведено однофакторний аналіз чутливості по затратам на одиницю ШПТБ та порівняння результатів трьох стратегій для визначення можливих максимальних затрат за одиницю нових ШПТБ, щоб стратегія залишалася економічною з точки зору вартості та економічно ефективною, але без зазначення конкретного типу ШПТБ.

Висновки ґрунтувалися на попередньо визначених питаннях дослідження, викладених нижче.

Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?

У восьми дослідженнях, які оцінювали Діаскінтест, вартість одного тесту становила 1,60 дол. В одному дослідженні оцінювали вартість за одиницю з урахуванням часу персоналу, витратних матеріалів та лабораторних витрат, що призвело до вартості в 5,07 доларів США. Це дослідження, використовуючи ті ж самі фактори визначення вартості, також оцінило вартість за одиницю тесту C-TST у розмірі 9,96 дол. У 29 дослідженнях, пов'язаних з тестами АВГІ або ТШП (або обидва), середня вартість ТШП становила 37,84 доларів США, а тестів АВГІ - 89,33 доларів США (з урахуванням різних інгредієнтів). Ефективність витрат на проведення тестів варіювалася як між групами ризику, так і всередині них, при цьому не було чіткого економічного консенсусу стосовно ефективності витрат на тести, які порівнювали.

Якою є достовірність доказів щодо потреб у ресурсах (витрат)?

На основі оцінки Драммонда, якість досліджень, які оцінювали економічну ефективність тесту C-TST і Діаскінтесту в цьому огляді, викликала занепокоєння; лише одне з восьми досліджень було високої якості. Однак якість досліджень, які оцінювали економічну ефективність тестів ТШП та АВГІ, була загалом високою.

Ефективність витрат, пов’язаних з інтервенцією, свідчить на користь інтервенції чи на користь порівняння?

Ґрунтуючись на результатах систематичного огляду, було недостатньо доказів як стосовно вартості, так і стосовно ефективності витрат для проведення нових ШПТБ. Якість досліджень викликала занепокоєння відповідно до контрольного списку Драммонда для економічних оцінок. Є потреба в проведенні додаткових високоякісних досліджень, які б враховували різні заклади охорони здоров'я та групи ризику, щоб оцінити ефективність витрат та ймовірний економічний вплив цих тестів.

Результати за моделлю ланцюга Маркова, проведеного для цілей зустрічі ГРН, показали, що в Бразилії Діаскінтест є більш економічно вигідним порівняно з ТШП та АВГІ. Порівняно з ТШП, Діаскінтест заощаджує 5,60 доларів США, а додатковий приріст становить 0,02 QALY на пацієнта. Порівняно з АВГІ, Діаскінтест заощаджує 8,40 дол., а додатковий приріст у 0,01 QALY на пацієнта. У Південній Африці Діаскінтест є більш економічно вигідним, ніж ТШП або АВГІ. Порівняно з ТШП, Діаскінтест заощаджує 4,39 дол. з додатковим приростом у 0,02 QALY, а порівняно з АВГІ - 64,41 дол. з додатковим приростом у 0,01 QALY. У Великій Британії Діаскінтест є економічно вигіднішим порівняно з ТШП, але не з АВГІ. Порівняно з ТШП, Діаскінтест заощаджує 73,33 дол. США з додатковим приростом у 0,04 QALY; однак, порівняно з АВГІ вартість Діаскінтест збільшилася на 15,80 дол. США, але все одно спостерігався додатковий приріст у 0,03 QALY.

Підсумовуючи викладене, результати моделювання та однофакторного аналізу чутливості показують, що в Бразилії та Південній Африці використання Діаскінтесту потенційно заощадить витрати на одного пацієнта і сприятиме більшому покращенню стану здоров'я (показник QALY на пацієнта) порівняно з ТШП та АВГІ. У Сполученому Королівстві Діаскінтест призводить до покращення здоров'я, але є дорожчим з точки зору очікуваних витрат на одного пацієнта, ніж АВГІ. Наші результати також показують, що в Бразилії та Південній Африці впровадження АВГІ є дорожчим, ніж ТШП, але забезпечить покращення стану здоров'я. Однак у Великій Британії АВГІ є дешевшими у впровадженні та більш економічно ефективними, ніж ШПТ.

##### Точка зору користувача

Погляди користувачів щодо цінності, можливості реалізації, зручності застосування та прийнятності діагностичних методів є важливими в процесі впровадження таких технологій. Якщо не враховувати погляди лабораторного персоналу, лікарів, пацієнтів та персоналу протитуберкульозних програм, існують ризики того, що технології можуть виявитися недоступними і такими, що недостатньо використовуються тими, для кого вони призначені.

Для вирішення питань, пов'язаних з точкою зору користувачів, було проведено наступні активності:

* Два систематичні огляди, які синтезували якісні докази досліджень про цінності та уподобання кінцевого користувача стосовно використання конкретних ШПТБ для виявлення ТБ-інфекції порівняно з існуючими тестами (АВГІ та ТШП). Якість досліджень та достовірність доказів оцінювали відповідно до GRADE-CERQual (впевненість у доказах із оглядів якісних досліджень).
* Двадцять напівструктурованих інтерв'ю за участю широкого кола клініцистів, співробітників лабораторій, працівників програм та осіб, які живуть з інфекцією ТБ (далі в цьому звіті іменуються як «споживачі»).
* Дослідження експерименту з дискретним вибором (DCE), що ґрунтується на темах, отриманих із систематичних оглядів та напівструктурованих інтерв'ю. Методологія DCE використовувалася для з'ясування заявлених цінностей та уподобань учасників (кінцевих споживачів) без прямого звернення до них з проханням назвати варіанти, яким вони надають перевагу.

Було виявлено чотири дослідження, які відповідали критеріям включення до обох систематичних оглядів. За результатами огляду, проведеного по конкретним ШПТБ, було виявлено лише одне джерело даних (з Російської Федерації), яке було отримано в рамках публічного запиту ВООЗ надати дані стосовно можливості реалізації та прийнятності ШПТБ. Учасниками дослідження були батьки дітей та підлітків з туберкульозною інфекцією. Під час огляду нині існуючих АВГІ та ТШП було виявлено три рецензовані статті, які відповідали критеріям включення; ці три документи були підготовлені в Нідерландах, Південній Африці та Сполучених Штатах Америки (США). Склад учасників включав низку медичних працівників, залучених до сфери надання догляду при ТБ (Нідерланди, Південна Африка та США), а також ЛЖВ (Південна Африка). Загальний рівень впевненості в якості доказів, отриманих в ході досліджень, був від низького до помірного за оцінкою GRADE-CERQual, оскільки дані були недостатньо повними, а більшість досліджень містили лише резюме цитат учасників або обмежену кількість прямих цитат. Усі дослідження проводилися із залученням конкретних підгруп (наприклад, ЛЖВ або батьки дітей та підлітків з інфекцією ТБ).

Для проведення інтерв'ю з користувачами було відібрано 20 учасників: 13 із них були надавачами медичного догляду при ТБ (8 - з країн з низьким та середнім рівнем доходу [КНСРД]), та сім - людей, які стикнулися з проблемою захворювання на ТБ (три людини з КНСРД). Серед постачальників медичних послуг були керівники програм та особи, які приймають рішення, практикуючі лікарі та захисники в сфері громадського здоров'я, лікарі, дослідники та лаборанти, а також медсестра.

У рамках DCE, загалом 234 учасники завершили цю активність (186 надавачів медичних послуг і 48 споживачів). Загалом, 59% респондентів були жінками, 56% - особи віком 36-55 років; основними країнами, в яких проживали респонденти, були Індія (26%), США (16%), Південна Африка (9%), Пакистан (8%) і Зімбабве (7%).

Висновки ґрунтувалися на попередньо визначених питаннях дослідження, викладених нижче.

Чи існує значна невизначеність або мінливість у тому, наскільки кінцеві користувачі цінують основні результати?

Якісні дані систематичних оглядів та інтерв'ю з кінцевими користувачами, а також кількісні дані DCE вказують на те, що споживачі та надавачі медичних послуг мають схожі цінності та уподобання стосовно тестів на ТБ-інфекцію. Ключові цінності для кінцевих користувачів включали точність тесту, зручність, позитивний досвід пацієнта, вартість та вимоги до ресурсів. Зокрема, кінцеві користувачі цінували тести з високою точністю, такі як ШПТБ та АВГІ (тобто з низьким показником хибнопозитивних та хибнонегативних результатів), оскільки вони знижують ризики подальших наслідків, пов'язаних з хибнопозитивними та хибнонегативними результатами (наприклад, занепокоєння, необхідність проведення додаткового тесту чи непотрібного лікування). Кінцеві користувачі також надавали перевагу тесту, який є зручним в застосуванні та до якого було зручно отримати доступ. Це включало оцінку тестів, які можна отримати на рівні громади або в закладах з надання первинної медико-санітарної допомоги, які не потребують подальших візитів для ознайомлення з результатами тесту, та які можна проводити без необхідності розробки додаткових систем або інфраструктури. Ці результати були спочатку визначені на основі тем, що випливають із систематичних оглядів та інтерв'ю з кінцевими користувачами, і були підтверджені отриманими результатами DCE.

На основі якісних даних, отриманих під час оглядів та інтерв'ю, було встановлено, що всі варіанти тестів на ТБ мають сильні та слабкі сторони з точки зору зручності. Кінцеві користувачі цінували позитивний досвід споживача. Це означало, що перевагу надавали тестам з меншим психологічними ефектами (наприклад, тривожність, стигматизація та стрес) та фізичними наслідками (наприклад, відчуття дискомфорту). Тести, що були більш точними, як правило, асоціювалися з кращим споживчим досвідом, хоча деякі аспекти досвіду споживача були гіршими при використанні шкірних тестів (наприклад, стигма від рубця та відчуття дискомфорту) порівняно з нешкірними тестами. Зазвичай надавали перевагу недорогим тестам через більшу їх доступність в умовах обмежених ресурсів (наприклад, ШПТБ і ТШП). В умовах обмежених ресурсів перевагу надавали тестам з меншими вимогами до ресурсів (наприклад, тести ШПТБ і ТШП); однак у країнах з високим рівнем доходу цей фактор виявився менш значущим. Кінцеві користувачі надавали перевагу тестам на ТБ, які використовували наявну інфраструктуру в їхніх медичних закладах. Дані DCE підтвердили, що важливими перевагами при тестуванні на ТБ для кінцевого споживача є відсутність необхідності особистого візиту до лікаря для подальшого спостереження, а також відсутність потреби в забезпеченні спеціалізованим персоналом або обладнанням для інтерпретації або проведення тесту.

**Яким буде вплив на справедливість щодо здоров'я?**

Якісні дані, отримані під час оглядів та інтерв'ю з кінцевими користувачами вказують на те, що конкретні ШПТБ навряд чи створять будь-які нові проблеми з точки зору дотриманням принципу справедливості. Швидше за все, ШПТБ покращать рівність у сфері охорони здоров'я завдяки наданню більш точного і недорогого тесту для країн з обмеженими ресурсами, в яких вже використовується ТШП. Більше того, їхня портативність і низька вартість роблять ці тести придатними для використання в процесі реалізації широкомасштабних програм скринінгу в уразливих, важкодоступних громадах Однак можливо, що ШПТБ не впливають на справедливість у сфері охорони здоров'я в країнах з обмеженими ресурсами, які ще не використовують ТШП, оскільки за таких умов існують бар'єри, пов’язані з доступністю шкірних та інших медичних тестів, які необхідно усунути в першу чергу,

незалежно від типу доступного тесту для діагностики ТБ. З точки зору доступності тестів, дані DCE показали, що споживачі надають перевагу тестуванню в громадських установах та закладах первинної медико-санітарної допомоги порівняно з лікарнями; цей висновок може мати наслідки з точки зору справедливості у сфері охорони здоров'я.

Чи інтервенція є прийнятною для ключових зацікавлених сторін?

Якісні дані систематичних оглядів та інтерв'ю з кінцевими користувачами свідчать про те, що ШПТБ сприймалися як такі, що мають більшу специфічність та чутливість, ніж ТШП. Вищу точність тесту вважали бажаною для уникнення негативних наслідків хибнопозитивних або хибнонегативних результатів. Однак очікувалося, що ШПТБ матимуть багато з тих самих обмежень, що й шкірні тести, з точки зору досвіду пацієнта (наприклад, необхідність повторного візиту до лікаря, відчуття дискомфорту, рубець на руці та прояв стигматизації) порівняно з АВГІ. АВГІ вважалися кращим варіантом тестування в країнах, які вже використовують ці тести, оскільки вже існує необхідна допоміжна інфраструктура, а також тому, що ШПТБ мали б співставну точність і продуктивність, а отже, не додавали б цінності. Мало місце також зростаюче занепокоєння стосовно шкірних тестів, оскільки ці тести розглядалися як застаріла, базова технологія, яка може бути залежна від ризику людського фактора та інтерпретації. Пропозиції щодо покращення прийнятності ШПТБ включали ретельне інформування під час впровадження цього тесту та його схвалення зі сторони надавачів медичних послуг та організацій (наприклад, ВООЗ). Дані DCE показали, що як надавачі медичних послуг, так і споживачі віддають перевагу тестам, які мінімізують кількість хибнопозитивних і хибнонегативних результатів. Експеримент з дискретним вибором також виявив, що споживачі надають значну перевагу тестуванню на рівні громади та у закладах первинної медико-санітарної допомоги порівняно з лікарнями.

Чи можливо реалізувати інтервенцію?

Результати узагальнення якісних доказів (оглядів та інтерв'ю з кінцевими користувачами) підтверджують можливість використання ШПТБ, але лише в умовах, в яких ТШП вже використовується, та за наявності необхідних ресурсів та навчання кадрів. ШПТБ, ймовірно, є недорогими, портативними тестами, які можуть добре підходити для закладів охорони здоров'я з обмеженими ресурсами, та за відсутності можливості забезпечити виконання АВГІ через більшу їх вартість і ресурси, необхідні для реалізації АВГІ. Однак, якщо заклади охорони здоров'я вже мають необхідну інфраструктуру для реалізації АВГІ, то це є більш прийнятним варіантом тестування, ніж будь-які шкірні тести, оскільки АВГІ не вимагають повторного візиту для зчитування результату (етап, на якому може бути втрачено контакт з пацієнтом для подальшого спостереження). Результати DCE показали, що відсутність необхідності особистого подальшого візиту, наявності спеціалізованого персоналу чи обладнання для інтерпретації результатів або проведення тесту є важливими перевагами тестування на ТБ, які могли б вплинути на можливість його реалізації. Були висловлені деякі припущення, що надавачі медичних послуг надавали перевагу дорожчим тестам (коли їм пропонували вибір на основі гіпотетичної вартості в 50 дол.США порівняно з 25 доларами), хоча вартість тесту була найменш важливим чинником, що визначав вибір тесту.

##### Міркування щодо реалізації

При реалізації враховували наступні міркування:

* перед проведенням діагностичних тестів *in vivo* необхідно отримати схвалення від національних регуляторних органів або інших відповідних органів;
* необхідна відповідна комунікація щодо нового класу тестів, яка б підкреслювала різницю між тестами методом ТШП і ШПТБ;
* реалізація ШПТБ вимагає наявності холодового ланцюга;
* для проведення цього класу тестів та інтерпретації їх результатів потрібен добре підготовлений кваліфікований персонал;
* багаторазові флакони вимагатимуть ефективного операційного планування та комплектації партії; тому перевага надається одноразовим флаконам або флаконам з меншою кількістю, що відповідає щоденним потребам у наявності тестів;
* необхідно буде враховувати аспекти закупівлі та управління запасами, як і під час впровадження будь-якого нового класу тестів;
* оскільки зчитування результатів ШПТБ вимагає повторного візиту пацієнта, процес скорочення розриву між постановкою діагнозу та початком лікування потребує посилення, щоб зменшити втрати контактів з пацієнтом для подальшого спостереження;
* необхідно враховувати доступність на світовому ринку та необхідні обсяги нового класу тестів; а також
* вимірювання розміру реакції на ШПТБ та інтерпретація результату повинні бути стандартизовані.

##### Моніторинг і оцінка

Фактори, які потребують моніторингу та оцінки, є наступними:

* моніторинг несприятливих подій є прогалиною при нинішньому застосуванні ТШП; таким чином, при реалізації нових тестів необхідно запровадити системи реєстрації результатів несприятливих подій та звітування про них; а також
* необхідно відстежувати зв'язок між результатами нового класу тестів та кількістю осіб, яким призначено ПЛТ.

##### Пріоритети досліджень

Пріоритети досліджень є наступними:

* специфічність Діаскінтесту та C-TST у групах населення з низьким рівнем поширеності ТБ, а також пряме порівняльне дослідження всіх трьох ШПТБ;
* оцінка бар'єрів, що можуть мати місце при впровадженні тестів та забезпеченні доступу до них пацієнтів;
* додаткові дослідження точності тестів у групах високого ризику: діти віком до 5 років, діти (5-10 років) та підлітки (10-18 років), ЛЖВ, ув'язнені та мігранти;
* дослідження з оцінки епідеміологічного та економічного впливу використання ШПТБ при діагностуванні ТБ-інфекції та в каскаді ПЛТ;
* лонгітюдні дослідження для оцінки прогностичної цінності для виявлення активної форми ТБ порівняно з існуючими тестами;
* економічні дослідження (наприклад, вартість та економічна ефективність ШПТБ за різних сценаріїв); та
* дослідження, які оцінюють використання цифрових інструментів для зчитування результатів, щоб уникнути повторних візитів пацієнтів до лікаря.

### Туберкулінові шкірні проби (ТШП) та аналізи на вивільнення гамма-інтерферону для діагностики інфекції туберкульозу

Тестування на інфекцію ТБ підвищує впевненість у тому, що особи, які планують лікування, отримають від нього користь. Однак, не існує золотого стандарту для діагностики інфекції ТБ. Обидва доступні наразі тести – ТШП та АВГІ – є непрямими та вимагають компетентної імунної відповіді для виявлення людей, інфікованих туберкульозом. Позитивний результат тестування будь-яким із методів сам по собі не є надійним показником ризику розвитку інфекції до активної форми захворювання. У цьому розділі розглядаються докази та рекомендації щодо тестування на інфекцію ТБ.

##### Рекомендація

|  |
| --- |
| **19. Для тестування на інфекцію ТБ можна використовувати або туберкулінову шкірну пробу (ТШП), або аналіз на вивільнення гамма-інтерферону (АВГІ).**  *(Настійна рекомендація, дуже низький ступінь достовірності доказів)* |

Обґрунтування

Систематичний огляд дозволив порівняти прогностичну ефективність АВГІ та ТШП для виявлення випадків активної форми ТБ у країнах з показником захворюваності на туберкульоз понад 100 випадків на 100 000 населення *(12)*. Були включені лише дослідження, в яких ТШП порівнювали з АВГІ в тій самій популяції (тобто дослідження «обличчя до обличчя»). Були оцінені відносні коефіцієнти ризику захворювання на ТБ для людей з позитивним результатом тесту ТШП та АВГІ, а також для тих, у кого результати зазначених тестів виявилися негативними.

Було виявлено п'ять проспективних когортних досліджень із загальною кількістю учасників 7769 осіб. Оцінка об'єднаного відношення ризиків для ТШП становила 1,49 (95% ДІ: 0,79–2,80), а для АВГІ – 2,03 (95% ДІ: 1,18–3,50). Хоча оцінка для АВГІ була дещо вищою, ніж для ТШП, 95% ДІ для оцінок ТШП та АВГІ перекривалися та були неточними.

ГРН дійшла висновку, що порівняння застосування ТШП та АВГІ в одній і тій самій популяції не надає переконливих доказів того, що одному тесту слід надавати перевагу над іншим для прогнозування розвитку активної форми захворювання на ТБ. ТШП може потребувати значно менших ресурсів, ніж АВГІ, а також практикуючі лікарі можуть більше знати про ТШП в країнах з обмеженими ресурсами; однак, періодичні глобальні дефіцити та нестача ТШП зменшують перспективи розширення його використання для планомірної реалізації програм ПЛТ. ГРН також зазначила, що справедливість та доступ можуть впливати на вибір тесту та його типу, який використовують. Уподобання людей, які підлягають тестуванню, і програми залежать від кількох факторів, таких як: потреба у наявності належним чином обладнаної лабораторії (наприклад, для виконання АВГІ); можливі додаткові витрати для людей, які проходять тестування (наприклад, витрати на проїзд), а також наявність відповідних програм (наприклад, на інфраструктуру та тестування). ГРН настійно рекомендувала ці два тести як еквівалентні варіанти з відносно подібними перевагами та недоліками. ГРН підкреслила необхідність термінового вирішення питання, пов’язаного з глобальним дефіцитом ТШП, і закликала до збільшення інвестицій в дослідження нових тестів для виявлення інфекції ТБ з кращою прогностичною цінністю. ГРН попередила, що недосконале виконання цих тестів може призвести до хибнонегативних результатів, особливо у маленьких дітей та людей з ослабленим імунітетом, таких як ЛЖВ із низькою кількістю CD4. ГРН зазначила важливість тестів для виявлення недавньої конверсії з негативного на позитивний результат, особливо серед людей, які мали контакти з випадками ТБ легень, що є хорошою практикою для початку ПЛТ. Тим не менш, недавні дослідження серед медичних працівників у США, які проходили серійне тестування на інфекцію ТБ, показали, що трансформації негативного результату на позитивний та реверсії з позитивного на негативний результат частіше виявляють за допомогою АВГІ, ніж за допомогою ТШП *(13)*. Таким чином, для інтерпретації результатів серійних тестів на туберкульозну інфекцію все ще необхідно використовувати клінічну оцінку.

Проаналізовані доказові дані та надані рекомендації застосовні лише для використання двох комерційно доступних АВГІ (QuantiFERON-TB Gold In-Tube та T-Spot.)

##### Доказова база

Запитання PICO

Чи можна використовувати АВГІ в якості альтернативи ТШП для виявлення осіб з високим ризиком розвитку туберкульозної інфекції до активної форми ТБ в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Докази ефекту інтервенції

Було виявлено п’ять проспективних когортних досліджень, які включали загалом 7769 учасників; чотири з досліджень були щойно виявлені. Три дослідження були проведені в Південній Африці та два в Індії *(14–18)*. У дослідженнях брали участь ЛЖВ, вагітні жінки, підлітки, медичні працівники та побутові контакти. Оцінка об’єднаного показника відношення ризиків для ТШП становила 1,49 (95% ДІ: 0,79–2,80), а для АВГІ – 2,03 (95% ДІ: 1,18–3,50). Хоча оцінка для АВГІ була дещо вищою, ніж для ТШП; 95% ДІ для оцінок ТШП та АВГІ перекривалися та були неточними. Крім того, існувала обмежена кількість доказових даних прогностичної корисності тестів у конкретних групах ризику.

Ефективність витрат

##### Тестування за допомогою АВГІ є більш дорожчим, ніж ТШП, і вимагає відповідних лабораторних послуг. Тестування методом ТШП є менш витратним і його можна виконувати в польових умовах, але цей тест потребує забезпечення холодового ланцюга, здійснення двох візитів до медичного закладу та навчання медичного персоналу щодо виконання внутрішньошкірних ін'єкцій, зчитування результатів та їх інтерпретації. Додаткова економічна ефективність АВГІ та ТШП, певно, залежить головним чином від їх точності.

##### Точка зору користувача

Уподобання людей, які проходять тестування, і програми залежать від кількох факторів, таких як потреба в належним чином обладнаній лабораторії (наприклад, для АВГІ) та можливі додаткові витрати для людей, які проходять тест (наприклад, витрати на проїзд), а також програм (наприклад, на інфраструктуру та тестування).

##### Міркування щодо реалізації

Там, де це можливо, бажано провести тестування на ТБ для виявлення осіб з високим ризиком розвитку активної форми ТБ. Однак це не є обов'язковим для ЛЖВ або побутових контактів віком до 5 років. У ВІЛ-негативних побутових контактів віком від 5 років та в інших групах ризику рекомендується тестування на ТБ, але їх недоступність не повинна бути перешкодою для лікування людей, які вважаються групою високого ризику. ГРН зазначила, що наявність і прийнятність з точки зору витрат тестів можуть визначити, який тест на виявлення інфекції ТБ використовувати. Інші міркування включають структуру системи охорони здоров'я, можливість реалізації впровадження тестування та вимоги до інфраструктури.

При виборі тесту слід враховувати операційні труднощі. Наприклад, АВГІ вимагає флеботомії, що може бути складним завданням, особливо у маленьких дітей; вони також потребують лабораторної інфраструктури, технічного досвіду та дорогого обладнання, а їхня чутливість знижується у дітей віком до 2 років та ЛЖВ. Однак для проведення АВГІ потрібен лише один візит (хоча пацієнтам може знадобитися повторний візит для отримання результату). ТШП вимагає забезпечення холодового ланцюга, здійснення двох візитів до лікаря та навчання медичного персоналу щодо виконання внутрішньошкірних ін’єкцій, зчитування результатів та їх інтерпретації. Ще однією практичною перевагою АВГІ тестів над ТШП - це нечутливість тестів АВГІ до «реакції ревакцинації», що вимагає застосування двоетапного підходу для ТШП у ситуаціях, коли реактивність на ТШП послаблюється після інфікування.

Вакцинація БЦЖ відіграє вирішальну роль у зниженні специфічності ТШП, хоча ГРН зазначила, що вплив щеплення БЦЖ на специфічність ТШП залежить від штаму вакцини, що використовується, віку, в якому вводять вакцину, та кількості введених доз. Коли БЦЖ вводять при народженні, як це відбувається в більшості країн світу, вона має змінний, обмежений вплив на специфічність ТШП *(19)*.

ГРН погодилася з тим, що історія вакцинації БЦЖ має обмежений вплив на інтерпретацію результатів ТШП у більш пізньому віці; отже, вакцинація БЦЖ не повинна бути визначальним фактором при виборі тесту. Ні ТШП, ні АВГІ не слід використовувати для діагностики активної форми ТБ; також їх не слід застосовувати для діагностичного обстеження дорослих з підозрою на активну форму ТБ.

##### Пріоритети дослідження

Існує гостра потреба в діагностичних тестах з покращеною ефективністю та прогностичною цінністю щодо розвитку інфекції до активної форми захворювання на ТБ. Крім того, ефективність тестів на туберкульозну інфекцію слід оцінювати в різних групах ризику для того, щоб оцінити повторне зараження та зрозуміти, як найкраще використовувати наявні інструменти в кожній популяції (наприклад, у комбінації або за послідовного використання ТШП та АВГІ).

Синтез даних був структурований навколо попередньо поставленого запитання PICO, як зазначено вище. Див. веб-додаток H для отримання додаткової інформації про синтез та аналіз доказів.

### Туберкулінові шкірні проби та аналізи на вивільнення гамма-інтерферону для діагностики захворювання на ТБ

##### Рекомендація

|  |
| --- |
| **20. Аналіз на вивільнення гамма-інтерферону (АВГІ) (та туберкулінову шкірну пробу [ТШП]) не слід використовувати в країнах з низьким і середнім рівнем доходу для діагностики легеневого або позалегеневого ТБ, а також для діагностичного обстеження дорослих (включаючи людей, які живуть з ВІЛ) з підозрою на активну форму ТБ в цих країнах.**  *(настійна рекомендація)* |

Група з розробки рекомендацій дійшла висновку, що як чутливість, так і специфічність АВГІ при виявленні активної форми ТБ серед осіб з підозрою на ТБ були неоптимальними, а якість доказів була низькою. Члени групи також рекомендували не використовувати ці тести як заміну традиційній мікробіологічній діагностиці легеневого та позалегеневого туберкульозу. Група з розробки настанови зазначила, що наявні докази не підтверджують використання АВГІ або ТШП як частини діагностичного обстеження дорослих з підозрою на активну форму ТБ, незалежно від ВІЛ-статусу. У цій рекомендації велике значення приділяється уникненню наслідків непотрібного лікування (через велику кількість хибнопозитивних результатів), враховуючи низьку специфічність АВГІ та ТШП за цих умов.

##### Доказова база

Було використано систематичний, структурований, заснований на фактичних даних процес, для формування політики у сфері діагностики ТБ. На першому етапі були проведені систематичні огляди та метааналіз наявних даних (опублікованих і неопублікованих) з використанням стандартних методів, придатних для дослідження точності діагностики. Другий етап передбачав скликання ГРН для оцінки достовірності доказової бази, оцінки ризиків і переваг застосування АВГІ в країнах з низьким та середнім рівнем доходу та виявлення прогалин, які необхідно усунути в майбутніх дослідженнях. На основі висновків експертної групи на третьому, заключному етапі було розроблено керівні принципи політики ВООЗ з подальшим розповсюдженням їх серед держав-членів ВООЗ для впровадження.

ГРН використовувала систему GRADE, прийняту ВООЗ для розробки всіх стратегій та настанов. Враховуючи відсутність досліджень, які б оцінювали важливі для пацієнта результати серед осіб з підозрою на ТБ, рандомізованих для лікування за результатами АВГІ, огляди були зосереджені на діагностичній точності АВГІ порівняно з ТШП при виявленні ТБ-інфекції або ТБ-захворювання. Визнаючи, що результати тестів можуть бути непрямими доказами (сурогатними доказами) важливих для пацієнта результатів, ГРН оцінювала точність АВГІ, а також зробила висновки щодо ймовірного впливу цих тестів на результати лікування пацієнтів, відображених хибнонегативними (тобто пропущеними випадками інфікування ТБ) або хибнопозитивними результатами тестів.

Систематичні огляди були проведені відповідно до детальних протоколів із заздалегідь визначеними запитаннями, що стосувалися окремих тем. Короткий опис методик, які використовували для кожної теми, наведено у відповідних розділах нижче.

Запитання PICO

Яка діагностична точність комерційних АВГІ для виявлення ТБ легень у дорослих з підозрою на легеневий ТБ та для підтверджених випадків ТБ у країнах з низьким та середнім рівнем доходу порівняно з мікробіологічною (бакпосів або мікроскопія мазка) або клінічною діагностикою ТБ легень?

Ієрархія еталонних стандартів

Проведення досліджень з оцінювання ефективності АВГІ ускладнюється відсутністю золотого стандарту для визначення наявності або відсутності інфекції ТБ. Оскільки точність діагностики інфекції ТБ неможливо оцінити безпосередньо, була розроблена ієрархія еталонних стандартів, яка була попередньо узгоджена з рецензентами систематичного огляду, для оцінки ролі АВГІ в залежності від конкретної проблематики (тобто не всі систематичні огляди обов'язково використовували ієрархію). Первинні результати були попередньо визначені для кожного систематичного огляду як відповідні; наприклад, прогностична цінність АВГІ щодо розвитку активної форми ТБ, чутливість АВГІ в осіб з підтвердженою активною формою ТБ на основі результатів бакпосіву (в якості сурогатного еталонного стандарту для ТБ-інфекції) та кореляція між результатами АВГІ та ТШП. На додаток до первинних результатів, у відповідних випадках оцінювалися конкретні характеристики АВГІ, які можуть вплинути на їх загальну корисність, наприклад, частка невизначених результатів АВГІ (тобто таких, які неможливо інтерпретувати через високу відповідь IFN-γ в негативному контролі або низьку відповідь IFN-γ в позитивному контролі), вплив імуносупресії, пов'язаної з ВІЛ (тобто кількість клітин CD4+), на ефективність тесту, за можливості, та кореляція результатів АВГІ з градієнтом експозиції (як правило, використовується при дослідженнях контактів і спалахів захворювання).

Пошук, вибір та оцінка якості досліджень

Усі дослідження з оцінки АВГІ, опубліковані до кінця травня 2010 року, були проаналізовані, використовуючи заздалегідь визначені рядки пошуку даних. На додаток до пошуку в базах даних були переглянуті бібліографії оглядів і настанов, проаналізовано цитування всіх включених досліджень, а також були проведені консультації з експертами в цій галузі та виробниками АВГІ для виявлення додаткових досліджень (опублікованих, неопублікованих і тих, що перебувають на етапі підготовки). Було направлено звернення до основних авторів усіх досліджень, включених систематичними рецензентами, з проханням надати відповідну інформацію, яка не була представлена у вихідних публікаціях.

Дослідження, які оцінювали ефективність наявних комерційних АВГІ, опубліковані всіма мовами та в усіх країнах з низьким та середнім рівнем доходу, були розглянуті за окремими темами. До цього аналізу були включені лише дослідження, які оцінювали ефективність АВГІ в країнах з низьким та середнім рівнем доходу (КНСРД). Були виключені дослідження, в яких оцінювали некомерційні (тобто власні) АВГІ, АВГІ старого покоління (тобто АВГІ на основі очищеного білкового деривату туберкуліну) та АВГІ, що проводилися на зразках, відмінних від крові; дослідження, які були зосереджені на впливі протитуберкульозного лікування на відповідь АВГІ; дослідження, що включали менше 10 осіб; дослідження, в яких повідомлялося про недостатню кількість даних для визначення показників діагностичної точності; а також тези конференцій та листи без оригінальних даних та огляди.

Якість дослідження оцінювали за допомогою відповідних стандартизованих методів, залежно від проблематики. Для первинних результатів, орієнтованих на точність тесту, якість оцінювали з використанням підмножини відповідних критеріїв із QUADAS, валідованого інструменту для досліджень діагностичної точності. У дослідженнях прогностичної цінності АВГІ якість оцінювали з допомогою модифікованої версії шкали Ньюкасла-Оттави (NOS) для лонгітюдних або когортних досліджень. Конфлікти інтересів є відомою проблемою під час проведення досліджень з діагностики ТБ, тому до систематичних оглядів додали пункт компетентності, пов’язаний з участю виробників комерційних тестів в опублікованих дослідженнях; вони також повідомляли, чи були виробники АВГІ залучені до процесу розробки чи проведення кожного дослідження, включаючи донацію тестових матеріалів, надання грошової підтримки, існування робочих або фінансових відносин з авторами дослідження та участь в аналізі даних.

Синтез даних і метааналіз

Стандартизований загальний підхід був визначений апріорі для кожного систематичного огляду, щоб врахувати значну неоднорідність результатів, які очікуються між дослідженнями. По-перше, дані були синтезовані окремо для кожного комерційного АВГІ та за класифікацією країн за рівнем доходу Світового банку (країни з низьким і середнім рівнем доходу проти країн з високим рівнем доходу) в якості сурогатного показника захворюваності на туберкульоз. По-друге, неоднорідність оцінювали візуально за допомогою лісових діаграм, а варіації в результатах дослідження, обумовлених неоднорідністю, були охарактеризовані (статистика I-квадрат) та статистично перевірені (критерій хі-квадрат). По-третє, об'єднані оцінки розраховували за допомогою моделювання випадкових ефектів, яке забезпечує більш консервативні оцінки, ніж моделювання фіксованих ефектів, коли присутня неоднорідність. Для кожного окремого дослідження були оцінені всі результати, для яких були доступні дані. Спочатку були створені лісові діаграми для відображення оцінок окремих досліджень та їх 95% ДІ. Об'єднані оцінки були розраховані за наявності принаймні трьох досліджень у будь-якій підгрупі, а результати окремих досліджень узагальнювалися, коли було доступно менше чотирьох досліджень. Для аналізу використовували стандартні статистичні пакети.

##### **Використання АВГІ при діагностуванні активної форми ТБ**

Були включені дослідження, в яких оцінювали хід виконання методів тестування, що представляють інтерес, для діагностики ТБ серед дорослих (>15 років) з підозрою на ТБ або людей з туберкульозом у країнах з низьким і середнім рівнем доходу.

Початковий пошук дав 789 посилань на джерела. Після огляду повного тексту 185 статей, які оцінювали АВГІ для діагностики активної форми ТБ, 22 були визначені як такі, що відповідають критеріям прийнятності, що охоплюють 33 унікальні оцінки одного або кількох АВГІ (далі – дослідження) у 19 опублікованих та трьох неопублікованих звітах. Із 33 досліджень, 10 (30%) - були проведені в країнах з низьким рівнем доходу, а 23 (70%) – в країнах із середнім рівнем доходу. Сімнадцять досліджень (52%) включали ЛЖВ (кількість учасників =1057), а 27 досліджень (82%) включали амбулаторних пацієнтів (амбулаторних, а також госпіталізованих пацієнтів). Діагностику методом АВГІ проводили у людей з підозрою на активну форму ТБ у 19 дослідженнях (58%) та у людей з відомою активною формою ТБ у 14 дослідженнях (42%). Через зосередження на точності діагностики активної форми ТБ та високій поширеності інфекції ТБ в країнах з високим тягарем туберкульозу, специфічність АВГІ оцінювали виключно серед досліджень за участю людей з підозрою на ТБ, у яких під час діагностичного обстеження зрештою не було виявило ознак активної форми захворювання.

У країнах з низьким і середнім рівнем доходу результати продемонстрували наступне:

* Чутливість АВГІ при виявленні активної форми ТБ серед людей з підозрою на ТБ коливалася від 73% до 83%, а специфічність - від 49% до 58%. Таким чином, можна очікувати, що в середньому кожен четвертий пацієнт з підтвердженою за результатами бакпосіву активною формою ТБ матиме негативний результат АВГІ в КНСРД, що матиме серйозні наслідки для пацієнтів з точки зору захворюваності та смертності.
* Не було жодних доказів того, що АВГІ мають додаткову цінність, окрім звичайних мікробіологічних тестів для діагностики активної форми ТБ. Серед досліджень, в яких брали участь люди з підозрою на ТБ (тобто пацієнти з діагностичною невизначеністю), обидва АВГІ продемонстрували неоптимальні значення «виключення» для захворювання на туберкульоз.
* Незважаючи на обмеженість даних, чутливість обох методів АВГІ була нижчою серед ЛЖВ (приблизно 60–70%), дозволяючи зробити припущення про те, що майже у кожної третьої особи з-поміж ЛЖВ з активною формою ТБ результати АВГІ будуть негативними.
* Не було переконливих доказів того, що будь-який з двох АВГІ був більш чутливим, ніж ТШП, для діагностики активної форми ТБ, хоча порівняння з об'єднаними оцінками чутливості ТШП було важко інтерпретувати через значну неоднорідність.
* Кілька доступних порівнянь між тестами QFT-GIT та T-Spot продемонстрували вищу чутливість платформи T-Spot, хоча ця різниця не досягла статистичної значущості.
* Специфічність обох АВГІ стосовно активної форми ТБ була низькою, незалежно від ВІЛ-статусу, і результати показали, що у кожного другого пацієнта без активної форми ТБ буде позитивний результат АВГІ, що може мати несприятливі наслідки для пацієнтів через непотрібне лікування ТБ та втрачену можливість проведення диференціальної діагностики.
* У двох неопублікованих звітах повідомлялося, що результати тестів АВГІ в поєднанні з важливими вихідними характеристиками пацієнта (наприклад, демографічними показниками, симптомами або результатами рентгенографії органів грудної клітки) не мають інкрементної чи додаткової цінності. Таким чином, ці звіти не підтверджують суттєвий внесок АВГІ при діагностуванні на активну форму ТБ, окрім доступних даних про пацієнтів і звичайних тестів.
* Систематичний огляд було зосереджено на використанні АВГІ для діагностики активної форми ТБ легень, враховуючи брак даних щодо позалегеневого туберкульозу; тим не менш, консенсус ГРН полягав у тому, що рекомендації стосовно ТБ легень можна обґрунтовано екстраполювати на позалегеневий туберкульоз.
* Про участь промисловості було невідомо у 18% досліджень, а в 27% досліджень повідомлялося про участь підприємств промисловості, включаючи передачу комплектів АВГІ на безоплатній основі, а також робочі або фінансові відносини між авторами та виробниками АВГІ.

##### Сильні сторони та недоліки доказової бази

Сильні сторони та недоліки були такими:

* Неоднорідність була суттєвою для первинних результатів чутливості та специфічності. Заходи, що проводилися для мінімізації неоднорідності, включали емпіричне зважування випадкових ефектів, виключення досліджень, що охоплювали менше 10 осіб, які відповідали критеріям проведення обстеження, та окремий синтез даних для АВГІ, що виготовляють на даний час.
* Не існує стандартних критеріїв для визначення країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз, а класифікація країн за рівнем доходів Світового банку є недосконалим замінником для національної захворюваності на ТБ; тим не менш, результати принципово не змінилися, коли їх обмежували країнами з довільно обраним річним рівнем захворюваності на туберкульоз, який становив принаймні 50 випадків на 100 000 населення.
* Можливо, що поточні дослідження були пропущені, незважаючи на систематичний пошук. Також можливо, що дослідження, які виявили низьку ефективність АВГІ, мали меншу ймовірність опублікування. Беручи до уваги відсутність статистичних методів для врахування систематичної похибки публікацій при проведенні діагностичних метааналізів, було б доцільно припустити певний ступінь завищення оцінок через систематичну похибку, пов’язану з публікацією.
* Систематичний огляд було зосереджено на точності тестів (тобто на чутливості та специфічності) та непрямій оцінці впливу на пацієнта (хибнопозитивні та хибнонегативні результати). Жодне з розглянутих досліджень не надало інформації про важливі для пацієнта результати (тобто не показало, що використання АВГІ в певній ситуації призвело до клінічно значущого покращення догляду за пацієнтами чи результатів). Крім того, не було доступної інформації про цінності та вподобання пацієнтів.

Синтез даних був структурований навколо попередньо визначеного запитання PICO, як зазначено вище. Веб-додаток I містить додаткову інформацію про синтез та аналіз доказів.

##### Операційні аспекти використання аналізів на вивільнення гамма-інтерферону (АВГІ)

Операційні аспекти використання АВГІ полягали в наступному:

* Про вартість АВГІ згадували в чотирьох дослідженнях; усі ці дослідження містили твердження про те, що ці аналізи є занадто дорогими, і що це обмежує їх використання.
* Тільки одне дослідження розглядало відтворюваність T-Spot шляхом оцінки узгодженості між спостерігачами; воно показало відмінну кореляцію. У жодному іншому дослідженні не згадувалося про проблему відтворюваності тесту.
* Дванадцять досліджень повідомляли про прийнятний час транспортування зразків до лабораторії, який переважно становив менше 6 годин (тобто в межах лімітованого часу, прийнятого виробниками тестів). В одному дослідженні прийнятний час транспортування становив 16 годин, а в іншому - 24 години. У жодному з них не повідомлялося про вплив часу транспортування (тобто затримки між забором крові та початком дослідження за допомогою АВГІ) на результати або ефективність тестування АВГІ.
* Жодне дослідження не повідомляло про час від початку забору зразка до отримання результатів АВГІ.
* У чотирьох дослідженнях повідомляли про вплив АВГІ на терапію ТБ. У двох дослідженнях клініцистам повідомляли про результати АВГІ; в одному дослідженні наслідки не обговорювалися, а в іншому дослідженні діти та підлітки з позитивним результатом тесту QFT отримували профілактичну хіміотерапію. У двох інших дослідженнях прокоментували зменшення кількості пацієнтів, яким потрібна профілактична терапія, якби АВГІ були частиною діагностичного алгоритму.
* Були виділені наступні аспекти, пов'язані з можливістю реалізації АВГІ:
  + може виникнути проблема щодо наявності необхідної кількості крові; проте в деяких дослідженнях тести проводили з використанням зразків об’ємом менше 2 мл крові (T-Spot);
  + сильна відповідь інтерферону в пробірках негативного контролю (високі фонові результати) при QFT може відображати вплив інших супутніх захворювань;
  + стандартизація та отримання автоматизованих кількісних результатів повинні зробити АВГІ більш об'єктивними, ніж шкірні туберкулінові проби; та
  + для проведення дослідження методом АВГІ вимагається наявність добре обладнаної лабораторії, дорогого обладнання та проведення навчання персоналу, що може викликати проблеми, пов’язані з логістикою.

##### Пріоритети досліджень

Настійно рекомендується проводити подальші цільові дослідження для виявлення АВГІ з покращеною точністю. Такі дослідження повинні базуватися на відповідному дизайні дослідження, включаючи такі принципи якості, як репрезентативні популяції з підозрою на захворювання, проспективне подальше спостереження та застосування відповідного та чіткого методу засліплення при проведенні дослідження. Також настійно рекомендується, щоб дослідження, які підтверджують принципи, супроводжувалися доказовими даними, отриманими в результаті проспективно впроваджених і добре спланованих оціночних і демонстраційних досліджень, включаючи оцінку впливу на пацієнтів.

### Список літератури

1. Public announcement to TB in vitro diagnostics manufacturers, procurement agencies and national TB programmes on inclusion of WHO prequalification for TB in vitro diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/210211\_](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/210211_PublicAnnouncement_TB_%20in-vitro-diagnostics.pdf) [PublicAnnouncement\_TB\_%20in-vitro-diagnostics.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/210211_PublicAnnouncement_TB_%20in-vitro-diagnostics.pdf)).
2. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH et al. GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2020;122:142–52 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058069/>).
3. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. J Clin Epidemiol. 2020;122:129–41 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060007/>).
4. McMaster University. GRADEpro GDT [website]. 2020 (<https://gradepro.org/>).
5. Starshinova A, Zhuravlev V, Dovgaluk I, Panteleev A, Manina V, Zinchenko U et al. A comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (diaskintest) with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. International Journal of Mycobacteriology. 2018;7(1):32.
6. Starshinova A, Zinchenko Y, Istomina E, Basantsova N, Filatov M, Belyaeva E et al. [Diagnosis of latent tuberculosis infection in personnel of various institutions and determination of the risk group for tuberculosis]. Bioprep Prev Diagnosis. Treat. 2019;19:178–84.
7. Aggerbeck H, Ruhwald M, Hoff ST, Borregaard B, Hellstrom E, Malahleha M et al. C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection in children and HIV-infected adults: A phase 3 trial. PLoS One. 2018;13(9):e0204554 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30248152>).
8. Aggerbeck H, Ruhwald M, Hoff S, Tingskov P, Hellstrom E, Malahleha M et al. Interaction between C-Tb and PPD given concomitantly in a split-body randomised controlled trial. Int J Tuberc Lung Dis. 2019;23(1):38–44.
9. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, Hoff ST, Villate JI, Borregaard B et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection, compared with an interferon gamma release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Respir Med. 2017;5(4):259–68 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159608>).
10. Hoff ST, Peter JG, Theron G, Pascoe M, Tingskov PN, Aggerbeck H et al. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. Eur Respir J. 2016;47(3):919–28 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26677940>).
11. Streltsova E, Ryzhkova O, Bespalova A. Comparative clinical studies of skin test Diaskintest and Mantoux test in patients with pulmonary tuberculosis. Astrakhan Medical Journal. 2011;6(1):265–70.
12. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J et al. Predictive value of interferon-y release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta- analysis. Lancet Infect Dis. 2012;12(1):45–55 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846592/>).
13. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P et al. Interferon-y release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(1):77–87 ([https://pubmed.ncbi.nlm.nih.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24299555/) [gov/24299555/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24299555/)).
14. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014;384(9944):682–90 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835842/>).
15. Mahomed H, Hawkridge T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold® in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. PLoS One. 2011;6(3):e17984 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21479236/>).
16. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N et al. Quantitative IFN-γ and IL-2 response associated with latent tuberculosis test discordance in HIV-infected pregnant women. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(12):1421–8 ([https://pubmed.ncbi.nlm.nih.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765255/) [gov/26765255/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765255/)).
17. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WD, Stevens WS et al. High incidence of latent tuberculous infection among South African health workers: an urgent call for action. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(6):647–53 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25946353/>).
18. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in diagnosis of latent tuberculosis infection in a high TB-burden setting. PLoS One. 2017;12(1):e0169539 ([https://](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28060926/) [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28060926/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28060926/)).
19. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG world atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. PLoS Med. 2011;8(3):e1001012 ([https://pubmed.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21445325/) [ncbi.nlm.nih.gov/21445325/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21445325/)).



# Додаток 1. Методи розробки настанов

##### Методи, які використовуються для розробки настанов Всесвітньої організації охорони здоров'я

Для розробки нових або оновлення існуючих настанов щодо методів та інструментів діагностики туберкульозу (ТБ) Глобальна програма із боротьби з туберкульозом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) замовляє проведення систематичних оглядів ефективності або використання відповідного інструменту чи методу. Систематичний огляд представляє собою стислий виклад поточної літератури, в якій розглядаються питання точності діагностики або аспектів, пов'язаних з користувачем, для діагностики ТБ або виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів у дорослих або дітей (або у тих й інших) з ознаками та симптомами ТБ.

Достовірність доказів оцінюється послідовно для задокументованих доказів із застосуванням підходу GRADE (градація оцінки, розробки та аналізу рекомендацій). GRADE дає загальну оцінку якості (або достовірності) доказів і основу для трансформації доказів у рекомендації. Достовірність доказів оцінюється як висока, помірна, низька або дуже низька. Ці чотири категорії означають градієнт довіри до оцінок. Навіть якщо дослідження діагностичної точності має обсерваційний дизайн, воно спочатку буде вважатися доказом високої якості за підходом GRADE *(1)*.

Крім того, Глобальна програма ВООЗ із боротьби з ТБ замовляє систематичні огляди для збору доказів у сфері використання ресурсів (тобто вартості та економічної ефективності), а також поглядів кінцевих споживачів на конкретні діагностичні тести або інтервенції. Цей процес переходу від доказової бази до рекомендацій буде інформувати про такі області, як можливість реалізації, доступність, справедливість та цінності для кінцевого споживача.

Якщо систематичні огляди доказових даних недоступні або їх недостатньо, можна змоделювати потенційні подальші наслідки як для точності діагностики, так і для вартості та економічної ефективності. Наприклад, поширеність захворювання, що розглядається, в поєднанні з чутливістю та специфічністю певного тесту можна використовувати для оцінки кількості хибнопозитивних та хибнонегативних результатів у популяції. Аналогічним чином, дані про витрати та співвідношення «витрати-ефективність» можуть бути оцінені та змодельовані на основі економічних та епідеміологічних даних. Нарешті, якісні доказові дані стосовно поглядів кінцевого користувача на використання певного тесту можна отримати шляхом проведення інтерв'ю з кінцевими користувачами за недостатньої кількості даних у відкритому доступі.

Після проведення систематичного огляду Глобальна програма ВООЗ із боротьби з ТБ скликає засідання Групи з розробки настанов (ГРН) для аналізу зібраних доказів. До складу ГРН входять зовнішні експерти, основним завданням яких є розробка рекомендацій на основі доказів. ГРН також виконує важливе завдання щодо остаточного визначення сфери застосування настанови та ключових запитань PICO (тобто популяція, інтервенція, порівняння (компаратор) та результати).

Цю групу слід створити на ранньому етапі процесу розробки настанови, після того, як Керівна група визначить загальну сферу застосування настанови та цільову авдиторію, а також почне формулювання ключових запитань. До складу ГРН повинні входити відповідні технічні експерти; кінцеві користувачі, такі як керівники програм і медичні працівники, які будуть приймати, адаптувати і впроваджувати настанову; представники груп, на які найбільше вплинуть рекомендації настанови, наприклад, користувачі послуг і представники соціально незахищених груп населення; експерти з оцінки доказів і розробки настанов, заснованих на доказах; а також інші технічні експерти за необхідності (наприклад, економіст з питань охорони здоров'я або експерт з питань справедливості, прав людини та гендеру).

Процес розробки рекомендацій ґрунтується на консенсусі серед членів ГРН, де це можливо. Якщо не вдається досягти консенсусу, проводиться голосування. Коли проєкт рекомендацій розробляє Керівний комітет ВООЗ, спочатку проєкт розглядають члени ГРН, а згодом Зовнішня група експертів (ERG). Зовнішня група експертів складається з осіб, зацікавлених у даній проблематиці, і може включати ті ж категорії спеціалістів, що й ГРН. Коли ERG розглядає остаточний варіант настанови, її роль полягає у виявленні будь-яких помилок або відсутніх даних, а також у наданні коментарів стосовно чіткості викладу, умов впровадження, конкретних питань і наслідків для реалізації настанови, а не у зміні рекомендацій, сформульованих ГРН *(2)*.

##### Формулювання рекомендацій

Доказові дані синтезуються та представляються в таблицях доказів GRADE. Концептуальна схема «від доказів до прийняття рішення» (EtD) використовується згодом для полегшення розгляду доказів та розробки рекомендацій у структурований та прозорий спосіб. Зрештою, розробку рекомендацій здійснюють на основі консенсусу серед членів ГРН, де це можливо. Якщо неможливо досягти консенсусу, відбувається голосування. Рішення щодо спрямування та сили рекомендацій також приймаються з використанням концептуальної схеми «від доказів до прийняття рішення».

Фактори, що вплинули на спрямованість та силу рекомендації в цій настанові:

* пріоритет проблеми;
* точність тесту;
* баланс між бажаними та небажаними ефектами;
* достовірність:
  + доказових даних щодо точності тесту;
  + доказів безпосередньої користі та шкоди застосування тесту;
  + лікування, виходячи з результатів тестування;
  + зв'язку між результатами тесту та лікуванням;
* впевненість у цінностях і вподобаннях, а також їхня мінливість;
* потреби в ресурсах;
* економічна ефективність;
* справедливість;
* прийнятність; та
* можливість реалізації.

Ці фактори обговорюються нижче.

##### Пріоритетність проблеми

ГРН розглядає, чи є загальні наслідки проблеми (наприклад, ріст захворюваності, смертності та економічні наслідки) значними та потребують невідкладного вирішення. Розглядається глобальна ситуація та аналізуються наявні дані. У більшості випадків проблема має бути серйозною та нагальною, щоб її розглядала ГРН.

##### Точність тесту

Оцінюється об'єднана чутливість і специфічність, представлені в профілі доказів GRADE. Бажано, та якщо це можливо, щоб огляд включав дослідження як з мікробіологічними еталонними стандартами (бакпосів), так і з комбінованими еталонними стандартами (наприклад, у дітей та пацієнтів з позалегеневим ТБ).

##### Баланс між бажаними та небажаними ефектами

У рамках цього компонента членів ГРН просять оцінити очікувані користь та шкоду використання відповідного тесту, включаючи безпосередні наслідки тесту (наприклад, переваги, такі як швидкість проведення діагностики, та шкоду, таку як побічні ефекти від проведення тесту). Крім того, необхідно врахувати можливі подальші ефекти тесту; наприклад, наслідки лікування після позитивного діагнозу (одужання або зниження смертності) та наслідки відсутності лікування або подальшого тестування після негативного результату тесту. Доказові дані, в ідеалі отримані в процесі систематичних оглядів рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) тесту, повинні інформувати ГРН про ці низхідні ефекти. Якщо докази з РКД недоступні, можна використовувати дослідження діагностичної точності. В останньому випадку істинно позитивні та істинно негативні діагностовані випадки приймаються як переваги, тоді як хибно позитивні та хибно негативні випадки розглядаються як шкода.

##### Достовірність доказів

Достовірність доказів точності тесту оцінюється за шкалою від дуже низької, через низьку та середню, до високої. Достовірність доказів безпосередньої користі та шкоди від тесту оцінюється та визначається за шкалою балів аналогічним чином.

##### Впевненість щодо ведення пацієнта

Для визначення впевненості в тому, що лікування пацієнта ґрунтується на результатах тесту, ГРН зосереджує увагу на тому, чи відрізнялося б лікування, якби воно керуватиметься результатами тестів.

Для впевненості щодо зв'язку між результатами тесту і лікуванням пацієнта Група оцінює, наскільки швидко і ефективно результати тесту можуть бути використані для прийняття управлінських рішень щодо лікування.

##### Впевненість у цінностях і вподобаннях та їх мінливість

Цінність тесту для покращення діагностики та його вплив на догляд за пацієнтами оцінюється та визначається відповідно до шкали балів з допомогою доказів, отриманих в результаті якісних досліджень. Вплив на представлення повідомлення і, більше того, здатність тесту підвищити рівень реєстрації випадків захворювання також оцінюється і визначається відповідно до шкали балів з урахуванням всього діагностичного каскаду, включаючи, наприклад, питання, пов'язані з можливістю реалізації, частотою використання, довірою персоналу до результатів тесту і часом виконання повного процесу дослідження для отримання результатів.

##### Потреби в ресурсах

Стосовно потреб у ресурсах надаються відповіді на наступні запитання:

* Наскільки великими є потреби в ресурсах для реалізації тесту?
* Яка достовірність доказів щодо потреб у ресурсах?
* Економічна ефективність інтервенції свідчить на користь інтервенції чи на користь порівняння?

##### Ефективність витрат

Наявні докази щодо ефективності витрат оцінюються та визначаються за шкалою балів.

##### Справедливість

Члени ГРН розглядають, чи матиме впровадження інструменту або методу позитивний чи негативний вплив на доступ до медичної допомоги (наприклад, чи буде можливою реалізація тесту на окремих рівнях надання медичної допомоги або шляхом самостійного адміністрування, або, чи існують інші способи зробити інструмент або метод доступним на всіх рівнях системи охорони здоров'я).

##### Прийнятність

З точки зору прийнятності, група розглядає, чи буде інструмент або метод прийнятним для всіх зацікавлених сторін, таких як медичні працівники, керівники закладів охорони здоров'я та пацієнти.

##### Можливість реалізації

ГРН розглядає, наскільки є можливим впровадження інструменту чи методу у різних країнах. Під час остаточної оцінки враховують такі аспекти, як потреба в навчанні та підвищенні кваліфікації персоналу, практичний час, вимоги стосовно біобезпеки, час для отримання результатів, обслуговування та ремонт тестових систем, калібрування та вплив на діагностичні алгоритми.

Див. **Веб-додаток 3:** *«Таблиці переходу від доказів до прийняття рішень*» для отримання детальної інформації про перехід від доказів до рекомендацій.

## Список літератури для Додатку 1

1. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008;336:1106–10. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39500.677199.AE>.
2. Handbook for guideline development 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>).



# Додаток 2. Заява про конфлікт інтересів членів Групи з розробки настанов та Групи зовнішніх експертів з огляду настанов

Перш ніж розглядати питання про членство в групі, кожен кандидат до складу Групи з розробки настанов (ГРН) та Групи зовнішніх експертів з огляду настанов мав подати заповнену форму декларації інтересів (DOI). Крім того, був проведений попередній пошук в Інтернеті з метою виявлення будь-яких очевидних публічних суперечок або інтересів, які можуть призвести до компрометуючих ситуацій для Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та відповідного експерта.

Члени керівного комітету вивчили резюме (CV) і декларацію про конфлікт інтересів кандидата, а також інформацію, отриману з Інтернету, щоб визначити, чи існував або міг існувати фактичний або передбачуваний конфлікт інтересів і, якщо так, то чи потрібен був план управління. Цей процес оцінки та отримані в результаті плани управління ґрунтувалися на *Настановах стосовно декларування інтересів* (експерти ВООЗ) (*1*) та *Керівництві ВООЗ із розробки настанов* (2-е видання) (*2*).

Були розглянуті як фінансові, так і нефінансові інтереси. «Істотний» конфлікт інтересів включав би такі аспекти:

* + «інтелектуальна упередженість», коли особа може неодноразово публічно займати таку позицію стосовно питання, що розглядається, яка може вплинути на об’єктивність і незалежність цієї особи в процесі розробки глобальної політики;
  + участь у дослідницькій роботі чи публікації матеріалів, пов'язаних з питаннями, що розглядаються; а також
  + фінансовий інтерес понад 5000 доларів США.

Розробники будь-якого аналізу ніколи не беруть участі в процесі розробки політики; це автоматично вважається конфліктом інтересів.

Після того, як було встановлено відсутність конфлікту інтересів, або будь-який конфлікт інтересів може бути належним чином врегулювано, і було прийнято рішення про призначення кандидата, ім’я та коротка біографія кожного кандидата були опубліковані на веб-сайті ВООЗ принаймні за 14 днів до проведення зустрічі для публічного повідомлення та надання коментарів.

Керівний комітет ВООЗ узагальнює заяви про декларування інтересів на початку зустрічі. Відібраних осіб, які займаються інтелектуальною чи дослідницькою діяльністю, було запрошено в якості технічних консультантів для надання технічної інформації та відповідей на технічні запитання. Ці особи не брали участі в процесі оцінки, розробки та аналізу обґрунтованості рекомендацій (підхід GRADE) і не приймали участі в групових обговореннях під час розробки рекомендацій.

###### Таблиця A.2.1. Короткий виклад заяв про декларації інтересів членів ГРН: «Молекулярні аналізи, призначені для діагностики ТБ в якості початкових тестів», 7–18 грудня 2020 р.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Задекларовані інтереси** | **Висновок** |
| Хольгер Шюнеманн | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Джеремайя Чакая Мухва | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Деніз Аракакі-Санчес | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Девід Браніган | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Даніела Чірілло | Оцінка прототипу тесту на виявлення стійкості до широкого спектру лікарських препаратів (ШЛС-тест). Проєкт фінансується Cepheid та FIND. Бюджет (дослідницький підрозділ): 14 296 доларів США; 2018. Член Науково-консультативної ради (BIOMERIEUX). Бюджет (власний): 1000 доларів США; 2020–2021. Оцінка стабільності крові для VIDAS (BIOMERIEUX). Бюджет (дослідницький підрозділ): 11 200 доларів США; 2019 р. | Значний конфлікт інтересів – виключена з обговорення стосовно автоматизованих ТАНК низької складності |
| Селіна Анна Марія Гарфін | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Петра де Хаас | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Патрісія Холл | Отримує фінансування від PEPFAR; використовує кошти PEPFAR на закупівлю тестів для діагностики ТБ та витратних матеріалів для діагностики ТБ, ВІЛ у немовлят та тестування на вірусне навантаження ВІЛ у багатьох країнах. Надає технічну інформацію для розробки Операційного керівництва PEPFAR для країн, включаючи інформацію щодо належної закупівлі та використання інструментів та типів тестів для виявлення ТБ і ВІЛ.  Курує глобальну програму перевірки кваліфікації на основі Cepheid GeneXpert та надає технічну допомогу офісам CDC у країнах, яким надає підтримку PEPFAR, та партнерським міністерствам охорони здоров'я щодо вибору та впровадження діагностичних тестів на виявлення ТБ і ВІЛ та ресурсів для тестування. | Незначний конфлікт інтересів |
| Руміна Хасан | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Задекларовані інтереси** | **Висновок** |
| Ся Хуей | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Фарзана Ісмаіл | Оцінка прототипу тесту на виявлення ШЛС-ТБ (компанії Cepheid). Бюджет (Дослідницький підрозділ): 140 000 доларів США; 2020 р. Нагляд за використанням бедаквіліну та поява стійкості після реєстрації препарату (компанія Janssen). Бюджет (дослідницький підрозділ): 300 000 доларів США; процес триває. Латентна ТБ-інфекція у медичних працівників (Qiagen). Бюджет (дослідницький підрозділ): витратні матеріали та персонал; процес триває. Спонсорська допомога для участі в конференції IUATLD, Гаага (самостійно); 2018 рік. | Значний конфлікт інтересів – виключили з процесу обговорення стосовно автоматизованих ТААНК низької складності |
| Катаріна Кранцер | Програма EDCTP: загальний бюджет становить приблизно 3,2 млн. євро для 6 установ; FIND: дослідження, не пов'язане з туберкульозом (дослідження стійкості до протимікробних препаратів), 21 000 доларів США; американська компанія "Cepheid": дослідження, не пов'язане з туберкульозом (дослідження ІПСШ), нефінансовий внесок у вигляді 3000 картриджів та надання в оренду апарату Xpert; американська компанія "Cepheid": дослідження, пов'язане з ТБ, щодо 3 генних сигнатур, внесок (негрошовий) у вигляді 3500 картриджів та надання в оренду апарату Xpert; компанія "Roche": витратні матеріали для валідаційного дослідження у 2015–2016 роках. | Значний конфлікт інтересів – виключена з процесу обговорення стосовно автоматизованих ТАНК помірної складності |
| Блессіна Кумар | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Нагалінесваран Кумарасамі | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Ліндіве Мвусі | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| В’єт Нхунг Нгуен | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Марк Нікол | Установа отримала грант на фінансування досліджень широкого спектру нових діагностичних методів лікування ТБ, в т.ч. ТАНК (серед інших, BD MAX™, один з тестів, що цікавлять безпосередньо ГРН. Фонд Гейтса; Національні інститути охорони здоров'я США (NIH); Незалежний міжнародний благодійний фонд "Wellcome Trust"; FIND. Роботодавець (Університет) отримав фінансування.  Значне фінансування (кілька мільйонів доларів США). Поточне фінансування від FIND, NIH; спільна участь у розгляді патенту на новий метод вилучення та очищення ДНК зі зразків мокротиння (не пов'язано з жодним комерційним тестом на ТБ або не використовується ним). Патент належить чинному влалснику. Наразі не має комерційної цінності. | Значний конфлікт інтересів - виключається з процесу обговорення стосовно автоматизованих ТАНК помірної складності |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Задекларовані інтереси** | **Висновок** |
| Лін Рігоутс | Підтримка досліджень: дослідницький підрозділ отримав фінансову підтримку через FIND для координації та участі в багатоцентровому оцінюванні Genoscholar PZA-LPA (технологія на основі зворотної гібридизації для виявлення стійкості до піразинаміду (PZA) при ТБ). Частина цього фінансування надійшла від компанії "Nipro". Нематеріальна винагорода: дослідницький підрозділ отримав набори Genoscholar PZA-LPA для проведення оцінювання тесту (багатоцентрове дослідження через FIND плюс додаткова поточна оцінка в підрозділі). | Значний конфлікт інтересів – виключено з процесу обговорення стосовно використання ТАНК високої складності на основі гібридизації |
| Томас Шинник | В якості незалежного консультанта отримував контракти та підтримку на відрядження від ВООЗ, FIND та USAID для виконання роботи, пов'язаної зі зміцненням лабораторій та розробкою глобальних керівних документів; процес триває. | Незначний конфлікт інтересів |
| Ходжун Сон | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Сабіра Тахсін | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Еціо Тавора дос Сантос Фільо | Координував діяльність громадських консультативних рад щодо дослідження PROVE-IT (грант TREAT-TB, Союз/USAID) у Бразилії (REDE-TB) з 2010 по 2015 рік. Наразі, як зацікавлена ​​сторона (не як член дослідницької групи, а як координатор громадської консультативної ради інших досліджень), відстежує реалізацію дослідження валідації Truenat у Бразилії, серед інших досліджень в рамках співпраці БРІКС. Має намір продовжити дослідження, врегулювавши питання створення системи нагляду громадських консультативних рад та аналізу протоколів у Бразилії та інших країнах-партнерах. | Значний конфлікт інтересів, виявлений при оцінці Molbio Truenat – виключено з процесу обговорення стосовно тесту Truenat виробництва Molbio |
| Керрі Тюдор | Робота (з січня 2015 року) в Міжнародній раді медсестер, проєкт боротьби з ТБ якої отримав фінансування від Фонду Елі Ліллі – Партнерство Ліллі з боротьби з МЛС-ТБ.  Отримане фінансування становило приблизно 1 мільйон доларів США з 2013 по 2019 рік. Поточний період фінансування на 2019 рік становить приблизно 100 000 доларів США. | Незначний конфлікт інтересів |
| Діана Вахрушева | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Задекларовані інтереси** | **Висновок** |
| Елізабетта Уолтерс | Отримувачка грантів та стипендії на дисертаційне дослідження, яке включало роботу над GeneXpert MTB/RIF для діагностики інтраторакального туберкульозу у дітей. Грант (2012–2015 рр.) та стипендія (2015–2018 рр.) Південноафриканської ради медичних досліджень. Південноафриканський національний дослідницький фонд.  FIND. TBTC (CDC); (Дослідницький підрозділ): 4,2 млн. рандів; 90 000 доларів США; 2012–2018 рр. | Незначний конфлікт інтересів |

СНІД: синдром набутого імунодефіциту; БРІКС: Бразилія, Росія, Індія, Китай та Південна Африка; CDC: Центри контролю та профілактики захворювань; ДНК: дезоксирибонуклеїнова кислота; EDCTP: Партнерство європейських країн та країн, що розвиваються з проведення клінічних досліджень; FIND: Фонд інноваційних нових діагностичних засобів; ГРН: Група з розробки настанов; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; IUATLD: Міжнародний союз боротьби з ТБ та захворюваннями легень; МЛС-TБ: туберкульоз з множинною лікарською стійкістю; ТАНК: тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот; NIH: Національні інститути охорони здоров'я США; PEPFAR: Надзвичайний план президента США з боротьби зі СНІДом; ІПСШ: інфекції, що передаються статевим шляхом; ТБ: туберкульоз; TBTC: Консорціум з досліджень у сфері туберкульозу; USAID: Агентство США з міжнародного розвитку; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я; ШЛС: ТБ з широкою лікарською стійкістю.

###### Таблиця A.2.2. Короткий виклад заяв про декларації інтересів членів ERG: «Молекулярні аналізи, призначені для діагностики ТБ в якості первинних тестів», 7–18 грудня 2020 р.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Задекларовані інтереси** | **Висновок** |
| Люсілен Ферразолі | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Ален Умубейї Ньярухіріра | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Еліза Тальяні | Участь у роботі експертної групи ВООЗ з діагностики 15-го раунду; зокрема, залучена до оцінки платформи BD MAX; 5940 євро. Підрозділ у Сан-Раффаеле отримав фінансування в рамках гранту EDCTP (TB-CAPT) для FIND.  Співпраця з FIND у багатоцентровому клінічному дослідженні для оцінки ефективності аналізу Xpert MTB/XDR. | Незначний конфлікт інтересів для зовнішнього рецензента. Управління потенційним конфліктом інтересів шляхом інтерпретації коментарів у контексті конфлікту інтересів |
| Френсіс Варен | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Данило Зіменков | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |

EDCTP: Партнерство європейських країн та країн, що розвиваються з проведення клінічних досліджень; ERG: Група зовнішніх експертів з огляду настанов; FIND: Фонд інноваційних нових діагностичних засобів; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

###### Таблиця A.2.3. Короткий виклад заяв про декларації інтересів членів ГРН: «Таргетне секвенування наступного покоління», 2–5 травня 2023 р.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Задекларовані інтереси** | **Висновок** |
| Німалан Арінамінпатхі | Робота: Імперський коледж Лондона. Надання консультацій: Глобальний фонд, ВООЗ, Регіональне бюро ВООЗ для Південно-Східної Азії, Ініціатива Клінтона щодо доступу до охорони здоров'я, Копенгагенський консенсус, Партнерство «Зупинити туберкульоз», USAID. Надання підтримки досліджень: Фонд Гейтса, CDC США, USAID, Рада медичних досліджень Сполученого Королівства. Член різних експертних консультативних органів, найбільш релевантними для цієї роботи є регіональний Комітет «Зелене світло» для регіону країн Південно-Східної Азії ВООЗ та Стратегічна і технічна консультативна група ВООЗ з питань ТБ (STAG-TB). | Незначний конфлікт інтересів |
| Девід Браніган | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Даніела Чірілло | Підтримка досліджень, включаючи наступне: IMI Unite4TB, в тому числі координація робочого плану з мікробіології для клінічних випробувань, моніторинг сайтів випробувань та повторне тестування (триває); EUCAST, координація роботи над стандартним протоколом для різних протитуберкульозних препаратів із залученням референс-лабораторій (процес триває); TB Alliance, необмежений грант за участю декількох партнерів для тестування МІК для претоманіду (завершено у 2020 році).  Немає досліджень, що оцінюють цільове СНП, немає контрактів, оплачуваних компаніями, пов'язаними з цільовим СНП. | Незначний конфлікт інтересів |
| Петра де Хаас | Підтримка досліджень, включаючи наступне: фінансування оцінки MinION (Оксфордська компанія технологій дослідження нанопор - Oxford Nanopore Technologies), 5-річний проєкт KNCV, що фінансується за рахунок національної поштової лотереї, який оцінює впровадження та використання цільового СНП для діагностики багатьох інфекційних захворювань у трьох країнах. | Незначний конфлікт інтересів |
| Патрісія Холл-Ейдсон | Працює з Центром контролю та профілактики захворювань США, як фінансуючої організації, для підтримки досліджень у сфері ТБ та нагляду за реалізацією політики та рекомендацій ВООЗ у сфері ТБ в усьому світі, включаючи використання СНП для цілей епіднагляду. | Незначний конфлікт інтересів |
| Руміна Хасан | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Сірінафа Джіттімані | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Кобто Коура | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Блессіна Кумар | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Задекларовані інтереси** | **Висновок** |
| Ніколь Менезес де Соуза | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Джеремайя Чакая Мухва | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Норберт Нджека | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Марк Нікол | Підтримка досліджень: Роботодавець (Університет Кейптауна, Південна Африка) отримав грант для фінансування проведення досліджень низки нових методів діагностики ТБ у дітей (включаючи Xpert, LAM, RNAseq та інші). Не передбачено фінансування технологій цільового СНП або їх дослідження. | Незначний конфлікт інтересів |
| Томас Шинник | Робота в якості консультанта, завдяки якій були отримані контракти та фінансова підтримка відряджень від ВООЗ, FIND та USAID для роботи, пов'язаної зі зміцненням лабораторій та розробкою глобальних керівних документів. | Незначний конфлікт інтересів |
| Ходжун Сон | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Сабіра Тахсін | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Еціо Тавора дос Сантос | Як правозахисник і дослідник, який працює у сфері залучення громадськості до досліджень і вдосконалення політики, результати цієї роботи можуть потенційно принести користь громаді, з якою він співпрацює. | Незначний конфлікт інтересів |
| Нгуен В’єт Нхунг | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Елізабетта Уолтерс | Робота: Університет Стелленбоша, Південна Африка, немає досліджень, які б оцінювали або використовували технології цільового СНП | Незначний конфлікт інтересів |
| Яньлінь Чжао | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |

EUCAST: Європейський комітет з тестування чутливості до протимікробних препаратів; FIND: Фонд інноваційних нових методів діагностики; ГРН: Група з розробки настанов; Глобальний фонд: Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією; IMI: Ініціатива з інноваційних лікарських засобів; LAM: тест на ліпоарабіноманнановий антиген; СНП: секвенування наступного покоління; ТБ: туберкульоз; Велика Британія: Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії; USAID: Агентство США з міжнародного розвитку; US CDC: Центри з контролю та профілактики захворювань США; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

###### Таблиця A.2.4. Короткий виклад заяв про декларації інтересів членів Групи зовнішніх експертів з огляду настанов: «Таргетне секвенування наступного покоління», 2–5 травня 2023 р.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Задекларовані інтереси** | **Висновок** |
| Нагалінесваран Кумарасамі | Відсутні | Відсутність конфлікту інтересів |
| Катаріна Кранцер | Робота в LSHTM; підтримка досліджень від EDCTP. | Незначний конфлікт інтересів |
| Фарзана Ісмаіл | Підтримка досліджень: підрозділ з досліджень був включений в число сайтів для проведення багатоцентрового клінічного дослідження FIND для оцінки ефективності наскрізних цільових рішень СНП без культивування для діагностики лікарсько-стійкого туберкульозу. | Незначний конфлікт інтересів |
| Мітарай Сатоші | Відсутні | Відсутність конфлікту інтересів |
| Джон Меткалф | Підтримка досліджень від NIH; заявка на патент під назвою «Методи отримання кільцевих дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК із замкнутою структурою)». | Незначний конфлікт інтересів |

EDCTP: Партнерство європейських країн та країн, що розвиваються, у сфері клінічних досліджень; ERG: Група зовнішніх експертів; FIND: Фонд інноваційних нових методів діагностики; LSHTM: Лондонська школа гігієни та тропічної медицини; СНП: секвенування наступного покоління; NIH: Національні інститути охорони здоров'я США; TB: туберкульоз.

**Таблиця A.2.4. Короткий виклад заяв про декларації інтересів членів ГРН: «Тестування методом ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності (ТАНК-НС) для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину», 6-10 травня 2024 р.**

НОВЕ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Задекларовані інтереси** | **Висновок** |
| Девід Браніган | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Джеремайя Чакая Мухва | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Чамреун Сок Чуб | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Кертрін Філдінг | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Руміна Хасан | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Кобто Гіслен Коура | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Андрій Мар’яндишев | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Норберт Нджека | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Томас Шинник | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Ходжун Сон | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Сабіра Тахсін | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Задекларовані інтереси** | **Висновок** |
| Тімоті Уолкер | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Оу Січао | Не задекларовано жодного | Відсутність конфлікту інтересів |
| Даніела Чірілло | Валідація стандартного методу визначення МІК (компанії BD/Jannsen) для дослідницького підрозділу припинена у 2023 році | Незначний конфлікт інтересів |
| Кертан Дхеда | Грант на проведення досліджень з оцінки транскриптомної сигнатури для BioMerieux (грант надано Інституту легень Університету Кейптауна);  Гонорари за участь у роботі бюро доповідачів/лекторів або за проведення тренінгів від Otsuka TB Drug;  Гонорар за участь в роботі бюро доповідачів (Африканське товариство лабораторної медицини) від компанії Cepheid - 1200 доларів США. | Незначний конфлікт інтересів |
| Патрісія Холл-Ейдсон | Усі транспортні витрати, пов'язані з відвідуванням зустрічі, були профінансовані CDC США.  Працює та отримує заробітну плату в рамках Надзвичайного плану Президента США з боротьби зі СНІДом, глобальної програми в галузі охорони здоров'я, яка рекомендує, закуповує та надає віртуальну та локальну технічну допомогу щодо автоматизованих тестів на ампліфікацію нуклеїнових кислот низької складності (та інших тестів на ТБ) у країнах з низьким, помірним та високим тягарем епідемії, щоб допомогти у виявленні випадків ТБ серед дітей, підлітків та дорослих, які живуть з ВІЛ. | Незначний конфлікт інтересів |
| Сірінафа Джіттімані | Консультації щодо координаційного механізму GFATM в Таїланді | Незначний конфлікт інтересів |
| Катаріна Кранцер | Робота в LSHTM; консультації щодо використання претоманіду для ВООЗ; дослідницький грант від EDCTP: ERASE-TB. Внесок у натуральній формі від компаній Cepheid, SD-Biosensor для дослідження "ERASE-TB". | Незначний конфлікт інтересів |
| Шахід Валлі Омар | Клінічне оцінювання аналізу Xpert MTB/RIF з використанням GeneXpert OMNI;  Клінічне оцінювання тесту Xpert® MTB/XDR;  Порівняльна оцінка тесту на антиоксидантний фермент каталази А (CAT-A) за допомогою Xpert MTB/RIF Ultra на противагу наявному на ринку тесту Xpert MTB/RIF Ultra V2 (компанії «Cepheid»), вартість - 66 390 доларів США, для підрозділу з досліджень, припинено у 2023 році. | Незначний конфлікт інтересів |

GFATM: Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією; LSHTM: Лондонська школа гігієни та тропічної медицини; EDCTP: Партнерство європейських країн та країн, що розвиваються, у сфері клінічних досліджень; ERASE-TB: Рання оцінка ризику ТБ у контактних осіб за допомогою нових діагностичних тестів

### Список літератури до Додатку 2

1. Declaration of interests [website]. Geneva: World Health Organization; 2023 ([https://www.who.](https://www.who.int/about/ethics/declarations-of-interest) [int/about/ethics/declarations-of-interest](https://www.who.int/about/ethics/declarations-of-interest)).
2. Handbook for guideline development 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://](https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714) [apps.who.int/iris/handle/10665/145714](https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714)).



# Додаток 3. Список членів ГРН із зазначенням сфери компетенції, регіону, та гендеру

###### Таблиця A.3.1. Члени групи з розробки настанови: «Таргетне секвенування наступного покоління» 2–5 травня 2023 р.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Сфера компетенції** | **Регіон ВООЗ** | **Гендер** |
| Німалан Арінамінпатхі | Моделювання епідеміології ТБ | Європейський регіон | Ч |
| Девід Браніган | Права пацієнтів; Надання догляду на рівні громади; виявлення та діагностика ТБ | Регіон країн Америки | Ч |
| Даніела Чірілло | Лабораторна діагностика ТБ | Європейський регіон | Ж |
| Петра де Хаас | Лабораторна діагностика ТБ | Європейський регіон | Ж |
| Патрісія Холл-Ейдсон | Лабораторна діагностика ТБ | Регіон країн Америки | Ж |
| Руміна Хасан | Лабораторна діагностика ТБ | Східний Середземно-морський регіон | Ж |
| Сірінаффа Джиттімані | Догляд за пацієнтами з ТБ | Західний Тихоокеанський регіон | Ж |
| Кобто Коура | Лікування ТБ | Європейський регіон | Ч |
| Блессіна Кумар | Права пацієнтів; Надання догляду на рівні громади | Регіон Південно-Східної Азії | Ж |
| Ніколь Менезес де Соуза | Лабораторна діагностика ТБ | Регіон країн Америки | Ж |
| Джеремайя Чакая Мухва | Виявлення та діагностика ТБ / Лікування ТБ | Регіон країн Африки | Ч |
| Норберт Нджека | Лікування ТБ | Регіон країн Африки | Ч |
| Марк Нікол | Дослідження з діагностики ТБ | Західний Тихо-океанський регіон | Ч |
| Томас Шинник | Лабораторна діагностика ТБ | Регіон країн Америки | Ч |
| Ходжун Сон | Питання економіки у сфері охорони здоров’я | Західний Тихо-океанський регіон | Ч |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Сфера компетенції** | **Регіон ВООЗ** | **Гендер** |
| Сабіра Тахсін | Лабораторна діагностика ТБ | Східний Середземно-морський регіон | Ч |
| Еціо Тавора дос Сантос | Права пацієнтів; Надання догляду на рівні громади; Виявлення та діагностика ТБ | Регіон країн Америки | Ч |
| Нгуен В’єт Нхунг | Управління програмою боротьби з ТБ | Західний Тихо-океанський регіон | Ч |
| Елізабетта Уолтерс | Діагностика та лікування ТБ у дітей | Регіон країн Африки | Ч |
| Яньлінь Чжао | Управління програмою боротьби з ТБ | Західний Тихо-океанський регіон | Ч |

ГРН: Група з розробки настанов; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров’я

###### Таблиця A.3.2. Резюме заяв про декларацію інтересів членів ГРН: «Проведення тесту ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності (ТАНК-НС) для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину», 6–10 травня 2024 року

НОВЕ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Сфера компетенції** | **Регіон ВООЗ** | | **Гендер** | |
| Девід Бранінган | Адвокація та захист прав пацієнта; Надання догляду на рівні громади; Виявлення та діагностика ТБ | Регіон країн Америки | Ч | |
| Джеремайя Чакая Мухва | Виявлення та діагностика ТБ / Лікування ТБ | Регіон країн Африки | Ч | |
| Чамреун Сок Чуб | Адвокація за захист прав пацієнта | Західний Тихо-океанський регіон | Ч | |
| Кетрін Філдінг | Епідеміологія ТБ та аналітика даних | Європейський регіон | Ж | |
| Руміна Хасан | Лабораторна діагностика ТБ | Східний Середземно-морський регіон | Ж | |
| Конто Гіслейн Коура | Лікування ТБ | Європейський регіон | Ч | |
| Андрій Мар'яндишев | Клінічне ведення випадків та лікування ТБ | Європейський регіон | Ч | |
| Норберт Нджека | Управління програмою боротьби з ТБ | Регіон країн Африки | Ч | |
| Томас Шинник | Лабораторна діагностика ТБ | Регіон країн Америки | Ч | |
| Ходжун Сон | Питання економіки у сфера охорони здоров’я | Західний Тихо-океанський регіон | Ч | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Член ГРН** | **Сфера компетенції** | **Регіон ВООЗ** | **Гендер** | |
| Сабіра Тахсін | Лабораторна діагностика ТБ | Східний Середземно-морський регіон | Ч |
| Тімоті Уолкер | Лабораторна діагностика ТБ та лікування ТБ | Європейський регіон | Ч |
| Оу Січао | Лабораторна діагностика ТБ | Західний Тихо-океанський регіон | Ч |
| Даніела Чірілло | Лабораторна діагностика ТБ | Європейський регіон | Ж |
| Кіртан Дхеда | Лікування ТБ | Регіон країн Африки | Ч |
| Патрісія Холд-Ейдсон | Лабораторна діагностика ТБ | Регіон країн Америки | Ж |
| Сірінафа Джіттімані | Адвокація та захист прав пацієнта; Надання догляду на рівні громади; Управління програмою з охорони здоров’я (догляд за пацієнтами) | Регіон Південно-Східної Азії | Ж |
| Катаріна Кранцер | Епідеміологія ТБ та лікування ТБ | Європейський регіон | Ж |
| Шахід Валлі Омар | Лабораторна діагностика ТБ | Регіон країн Африки | Ч |

****

Для отримання додаткової інформації прохання звертатися до:

Глобальної програми з туберкульозу та здоров'я легень Всесвітньої організації охорони здоров'я

20, Avenue Appia CH-1211 Женева 27, Швейцарія Веб-сайт: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)