

**Третє видання**

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу

Модуль 3: Діагноз

**Швидка діагностика для виявлення туберкульозу**

Консолідовані

настанови ВООЗ із туберкульозу:

Модуль 3. Діагноз

**Швидка діагностика для виявлення туберкульозу**

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

Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: Діагноз – швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання.

Ця публікація є оновленням документа, опублікованого у 2021 році під назвою «Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу: Модуль 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для виявлення туберкульозу, оновлення 2021 року», яке слід вважати другим виданням.

ISBN 978–92–4-008948-8 (електронна версія)

ISBN 978–92–4-008949-5 (друкована версія)

**© Всесвітня організація охорони здоров’я, 2024 рік**

Деякі права захищені. Ці настанови доступні на умовах Ліцензії Creative Commons Із зазначенням авторства — Розповсюдження на тих самих умовах 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 цих настанов, як зазначено нижче. Використання цих настанов не означає, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукцію чи послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонене. У разі адаптації настанов необхідно ліцензувати свою роботу відповідно до умов тієї ж або аналогічної ліцензії Creative Commons. У разі перекладу цих настанов слід додати наступну відмову від відповідальності разом із запропонованим цитуванням: «Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне видання англійською мовою є обов’язковим і автентичним виданням».

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

**Пропоноване цитування.** Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу: Модуль 3: діагноз – швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання. Женева: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2024. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Бібліографічні записи.** Бібліографічні записи доступні на вебсайті <https://iris.who.int/>.

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

**Сторонні матеріали.** Якщо ви хочете повторно використовувати матеріали з цих настанов, 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 схвалює або рекомендує їх, надаючи їм перевагу перед іншими аналогічними продуктами, які не згадуються у цих настановах. За винятком помилок та пропусків, назви запатентованих продуктів виділяються першими великими літерами.

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

Дизайн від Inis Communication

Зміст

**Подяка xv**

**Абревіатури та скорочення xvі**

**Визначення хviii**

**Короткий огляд змісту xiх**

**1. Вступ 1**

1. Загальна інформація. 1
2. Сфера застосування документа 4
3. Цільова аудиторія 4

**2. Рекомендації 5**

2.1. Початкові діагностичні тести для діагностики туберкульозу з виявленням стійкості до лікарських препаратів. 5

Тести Xpert MTB/RIF і Xpert MTB/RIF Ultra 5

Тести Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx 45

Автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду 52

2.2. Початкові діагностичні тести для діагностики туберкульозу без виявлення стійкості до препаратів 69

Петльова ізотермічна ампліфікація 69

Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву 76

2.3. Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної стійкості після підтвердження діагнозу ТБ 87

Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення стійкості до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду **НОВИЙ**  87

LPA для протитуберкульозних препаратів першого ряду 101

LPA для протитуберкульозних препаратів другого ряду 108

ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення

резистентності до піразинаміду 115

Таргетне секвенування нового покоління (next generation sequencing, NGS)

**НОВИЙ** 123

**Список літератури 125**

**Додаток 1: Методи розробки керівнихнастанов 129**

**Додаток 2: Оцінка конфлікту інтересів для членів Групи з розробки настанов і Групи зовнішнього рецензування 133**

**Додаток 3: Члени групи з розобки керівних настанов 159**

**Вебдодаток 1. Список досліджень, що входять до систематичних оглядів**

Вебдодаток 1.1 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra

Вебдодаток 1.2 Truenat MTB, MTB Plus, MTB-RIF Dx

Вебдодаток 1.3 Автоматизовані ТАНК помірної складності

Вебдодаток 1.4 Петльова ізотермічна ампліфікація (ТБ-LAMP)

Вебдодаток 1.5 Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM)

Вебдодаток 1.6 Автоматизовані ТАНК низької складності

Вебдодаток 1.7 Лінійний зонд-аналіз препаратів першої лінії (FL-LPA)

Вебдодаток 1.8 Лінійний зонд-аналіз препаратів другої лінії (SL-LPA)

Вебдодаток 1.9 ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації

**Вебдодаток 2. Профілі GRADE**

Вебдодаток 2.1 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra

Вебдодаток 2.2 Truenat MTB, MTB Plus, MTB-RIF Dx

Вебдодаток 2.3 Автоматизовані ТАНК помірної складності

Вебдодаток 2.4 Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM)

Вебдодаток 2.5 Автоматизовані ТАНК низької складності

Вебдодаток 2.6 Лінійний зонд-аналіз препаратів першої лінії (FL-LPA)

Вебдодаток 2.7 Лінійний зонд-аналіз препаратів другої лінії (SL-LPA)

Вебдодаток 2.8 ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації

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

Вебдодаток 3.1 Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra

Вебдодаток 3.2 Truenat MTB, MTB Plus, MTB-RIF Dx

Вебдодаток 3.3 Автоматизовані ТАНК помірної складності

Вебдодаток 3.4 Петльова ізотермічна ампліфікація (ТБ-LAMP)

Вебдодаток 3.5 Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM)

Вебдодаток 3.6 Автоматизовані ТАНК низької складності

Вебдодаток 3.7 Лінійний зонд-аналіз препаратів першої лінії (FL-LPA)

Вебдодаток 3.8 Лінійний зонд-аналіз препаратів другої лінії (SL-LPA)

Вебдодаток 3.9 ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації

**Вебдодаток 4. Узагальнення та аналіз доказів**

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

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

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

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

Вебдодаток 4.5 Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для молекулярних аналізів, призначених як первинні тести для діагностики легеневого та позалегеневого ТБ у дорослих та дітей

Додаток 4.6 Звіт про перспективи тестування Xpert: результати якісного дослідження

Вебдодаток 4.7 Звіт про діагностичну точність аналізів на туберкульоз та резистентність до рифампіцину Molbio Truenat в умовах цільового використання

Вебдодаток 4.8 Автоматизовані ТАНК помірної складності: Діагностична точність для виявлення туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду. Систематичний огляд та метааналіз.

Вебдодаток 4.9 Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для тестів на ампліфікацію нуклеїнової кислоти (ТАНК) для виявлення ТБ та резистентного ТБ у дорослих та дітей

Вебдодаток 4.10 ТАНК для виявлення туберкульозу та резистентності до протитуберкульозних препаратів з урахуванням інтересів користувачів: результати якісного синтезу даних (систематичний огляд)

Вебдодаток 4.11 Тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти на туберкульоз і медикаментозну резистентність до туберкульозу з урахуванням інтересів користувачів: (дослідження в ході опитувань)

Вебдодаток 4.12 LF-LAM для виявлення активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ: оновлений систематичний огляд

Вебдодаток 4.13 Економічні оцінки LF-LAM для діагностики активної форми туберкульозу у ВІЛ-позитивних осіб: оновлений систематичний огляд

Вебдодаток 4.14 Перспективи запровадження тесту LF-LAM для діагностики активної форми туберкульозу: результати якісного дослідження

Вебдодаток 4.15 Автоматизовані ТАНК низької складності: Діагностична точність для виявлення резистентності до ізоніазидів та протитуберкульозних препаратів другого ряду. Систематичний огляд

Вебдодаток 4.16 Концентрації лікарських засобів, що використовуються в тестах медикаментозної чутливості на основі посівів для включених досліджень щодо діагностичної точності лінійних зонд-аналізів препаратів другої лінії

Вебдодаток 4.17 ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації: Діагностична точність для виявлення резистентності до піразинаміду. Систематичний огляд



Подяка

Рекомендації та зауваження в цій настанові щодо туберкульозу (ТБ) є результатом спільних зусиль фахівців різних спеціальностей. Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) вдячна їм усім за час та підтримку. Для кожної з настанов, що увійшли до цих консолідованих настанов, були створені окремі Групи з розробки настанов (ГРН); отже, наведені нижче подяки стосуються окремо кожної настанови ВООЗ.

Цільове секвенування нового покоління для виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів

Керівна група ВООЗ

Нагляд за підготовкою цього розділу настанов здійснювали Nazir Ismail та Cecily Miller, за участі Annabel Baddeley, Mathieu Bastard, Anna Dean, Dennis Falzon, Alexei Korobitsyn, Fuad Mirzayev, Carl-Michael Nathanson, Samuel Schumacher, Kerri Viney та Matteo Zignol (усі вони є учасниками Глобальної програми ВООЗ з протидії туберкульозу); Ana Aceves Capri (ВООЗ, Медичне обладнання та діагностика); Susie Braniff (ВООЗ, Оцінка діагностики In Vitro); Soudeh Ehsani (Європейське регіональне бюро ВООЗ); Jean Iragena (Регіональне бюро ВООЗ країн Африки); Maria Mercedes Perez Gonzalez (ВООЗ, Доказова база для формування політики); та Kalpeshsinh Rahevar (Регіональне бюро ВООЗ країн Західної частини Тихого океану).

### Група з розробки настанов

Jeremiah Chakaya Muhwa, Голова (Кенійське Товариство з респіраторних захворювань, Найробі, Кенія); Nimalan Arinaminpathy (Імперський коледж Лондона, Лондон, Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії [Сполучене Королівство]); David Branigan (Група з питань лікування, Нью-Йорк, Сполучені Штати Америки [США]); Daniela Cirillo (Науковий інститут Сан-Рафаель, Наднаціональна референс-лабораторія [SRL], Мілан, Італія); Petra de Haas (KNCV TB Plus, Гаага, Нідерланди (Королівство Нідерландів)); Patricia Hall-Eidson (Центри з контролю та профілактики захворювань США, [CDC] Атланта, США); Rumina Hasan (Університетська лікарня Ага Хана, Карачі, Пакистан); Sirinapha Jittimanee (Факультет медсестринської справи, Університет Чулалонгкорн, Бангкок, Таїланд); Kobto Koura (Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та хворобами легень, Париж, Франція); Blessina Kumar (Глобальна коаліція активістів боротьби з туберкульозом, Нью-Делі, Індія); Nicole Menezes de Souza (Міністерство охорони здоров'я Бразилії, Ріо-де-Жанейро, Бразилія); Norbert Ndjeka (Національний департамент охорони здоров'я Південної Африки, Йоганнесбург, Південна Африка); Mark Nicol (Університет Західної Австралії, Перт, Австралія); Thomas Shinnick (Незалежний консультант, Атланта, США); Hojoon Soon (Медичний коледж Сеульського національного університету, Сеул, Республіка Корея); Sabira Tahseen (Національна програма боротьби з туберкульозом [NTP], Ісламабад, Пакистан); Ezio Tavora Dos Santos (Бразильська науково-дослідницька мережа з питань туберкульозу, Ріо-де-Жанейро, Бразилія); Nguyen Viet Nhung (Ханойська лікарня легеневих хвороб, Ханой, В'єтнам); Elisabetta Walters (Stellenbosch University and Newcastle upon Tyne NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, United Kingdom); and Yanlin Zhao (Chinese Center for Disease Control and Prevention [China CDC], Beijing, China).

Група зовнішнього рецензування

Farzana Ismail (Національна служба медичних лабораторій, Йоганнесбург, Південна Африка); Katharina Kranzer (Лондонська школа гігієни і тропічної медицини [LSHTM], Лондон, Велика Британія); Nagalineswaran Kumarasamy (Медичний центр інфекційних хвороб благодійних медичних служб, Ченнай, Індія); а також Mitarai Satoshi та John Metcalfe (Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, США).

### Методолог

Tamara Kredo (Південноафриканська рада медичних досліджень, Кейптаун, Південна Африка).

### Команда систематичного огляду

Огляд точності діагностики: Phu Phan Trieu та Timonthy Walker (Відділ клінічних досліджень Оксфордського університету, Хошимін, В'єтнам).

Огляд та дослідження витрат та співвідношення витрати-ефективність: Patrick Galange, Suvesh Shrestha та Alice Zwerling (Університет Оттави, Канада).

Огляд та дослідження оцінки, можливості впровадження та прийнятності з точки зору кінцевих користувачів: Natalie Leon (незалежний консультант, Чарльстон, США).

Фінансування

Висловлюємо подяку USAID та UNITAID за фінансування. Погляди донорських організацій не вплинули на розробку та зміст цих настанов.

Молекулярні методи аналізу, які використовуються як тести для первинної діагностики

### Керівна група ВООЗ

Розробка цього розділу настанов здійснювалася під керівництвом Alexei Korobitsyn за участю Dennis Falzon, Cecily Miller, Charalampos (Babis) Sismanidis, Irwin Law, Philippe Glaziou, Katherine Floyd, Fuad Mirzaev, та Anna Stukalova (усі – представники Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом), Lara Vojnov та Sathvinder Singh (обидва – представники Глобальної програма ВООЗ з боротьби з ВІЛ-інфекцією), Sadia Siddiqui (секретаріат EDL), Jean de Dieu Iragena (Регіональне бюро ВООЗ країн Африки) під загальною координацією Matteo Zignol та Karin Weyer (Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом) та під керівництвом Tereza Kasaeva (Директор Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом).

### Група з розробки настанов

Viet Nhung Nguyen (співголова), Національна програма протидії туберкульозу, Міністерство охорони здоров’я, Ханой, В’єтнам; Holger Schünemann (співголова), Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; Denise Arakaki-Sanchez, Міністерство охорони здоров’я, Бразиліа, Бразилія; David Branigan, Група з питань лікування,Нью-Йорк, Сполучені Штати Америки (США); Petra de Haas, Фонд протидії туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди; Patricia Hall, Центри контролю та профілактики захворювань (ЦКЗ), Атланта, США; Rumina Hasan, кафедра патології та мікробіології, Університет Ага Хан, Карачі, Пакистан; Nagalineswaran Kumarasamy, головний лікар, Науково-освітній центр із дослідження СНІДу, система благодійних медичних служб, Ченнай, Індія; Leen Rigouts, Інститут тропічної медицини імені Принца Леопольда, Брюссель, Бельгія; Thomas Shinnick, незалежний консультант, Атланта, США; Sabira Tahseen, Національна програма боротьби з туберкульозом, Міністерство з питань регулювання та координації національних служб охорони здоров’я, уряд Пакистану, Ісламабад, Пакистан; Ezio Tavora Dos Santos Filho, член робочої групи з питань громадянського суспільства, Ріо-де-Жанейро, Бразилія; Mercy Annapoorani Thiruthuvadoss, «Blossom Trust», Таміл Наду, Індія; Carrie Tudor, директор проекту з боротьби з туберкульозом, Міжнародна рада медсестер, Дурбан, Південно-Африканська Республіка; Diana Vakhrusheva, Національний медичний науково-дослідний центр фтизіопульмонології та інфекційних хвороб, Єкатеринбург, Російська Федерація; Anna Vassall, лектор з економіки здоров’я, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини (LSHTM), Лондон, Сполучене Королівство Великої Британії і Північної Ірландії (Великобританія); та Zhao Yanlin, Національний центр боротьби та запобігання туберкульозу, ЦКЗ Китаю, Пекін, Китай.

Група зовнішнього рецензування

Martina Casenghi, Дитячий фонд боротьби зі СНІДом Елізабет Глейзер, Вашингтон, США; Jeremiah Chakaya Muhwa, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневими захворюваннями, Найробі, Кенія; Moses Joloba, SRL Уганди, Камрала, Уганда; Katharina Kranzer, LSHTM, Лондон, Великобританія; Lindiwe Mvusi, NTP, Преторія, Південно-Африканська Республіка; Norbert Ndjeka, NTP, Преторія, Південно-Африканська Республіка; Marieke van der Werf, Європейський центр з профілактики та контролю захворювань (ECDC), Стокгольм, Швеція; Francis Varaine, «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Париж, Франція.

Команда систематичного огляду

Flor Lucia Gonzalez Fernandez, Міжнародне товариство боротьби проти СНІДу, Женева, Швейцарія; Frederick Haraka, Інститут охорони здоров’я Іфакара, Багамойо, Об’єднана Республіка Танзанія; David J Horne, Університет Вашингтона, Сіетл, США; Alexander Kay, Медичний коледж Бейлора, Г’юстон, США; Mikashmi Kohli, Університет Макгілла, Монреаль, Канада; Anna M Mandalakas, Медичний коледж Бейлора, Г’юстон, США; Eleanor Ochodo, університет Стелленбоша, Стелленбош, Південно-Африканська Республіка; Klaus Reither, Інститут охорони здоров’я Іфакара, Багамойо, Об’єднана Республіка Танзанія; Karen Steingart, група дослідження інфекційних хвороб Кокрейна, Ліверпульська школа тропічної медицини, Портленд, США; Yemisi Takwoingi, Інститут прикладних досліджень у галузі охорони здоров’я, Бірмінгемський університет, Бірмінгем, Великобританія; Jerry Zifodya, Університет Тулана, Новий Орлеан, США; та Alice Zwerling, Школа епідеміології та охорони здоров’я, Університет Оттави, Канада.

Консультанти з додатковим технічним досвідом

Daniela Cirillo, Лікарня Сан-Рафаеле (San Raffaele SRL), Мілан, Італія; Luis Cuevas, Ліверпульська школа тропічної медицини, Ліверпуль, Великобританія; Nora Engel, Маастрихтський університет, Нідерланди (Королівство); Anisa Hajizadeh, Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; Nazir Ismail, Центр туберкульозу, Національний інститут інфекційних хвороб, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка; Tamara Lotfi, медичний факультет Американського університету Бейрута, Бейрут, Ліван; Adam Penn-Nicholson, Фонд інноваційної нової діагностики (FIND), Женева, Швейцарія; Samuel Schumacher, FIND, Женева, Швейцарія; Rosa Stalteri, Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; та Elisabetta Walters, протитуберкульозний центр Дезмонда Туту, кафедра педіатрії та охорони здоров’я дітей, університет Стелленбоша, Кейптаун, Південно-Африканська Республіка.

Спостерігачі

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

Фінансування

Висловлюємо подяку за фінансування, надане Агентством США з міжнародного розвитку (USAID) через консолідований грант USAID-ВООЗ №. US-2016-0961. Погляди фінансуючої організації не вплинули на розробку та зміст цих настанов.

Петльова ізотермічна ампліфікація

Керівна група ВООЗ

Christopher Gilpin, Alexei Korobitsyn, Fuad Mirzayev, Wayne van Gemert та Karin Weyer (усі – представники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ). Цей розділ документа був підготовлений Christopher Gilpin та Alexei Korobitsyn, за участю Wayne van Gemert та Karin Weyer (усі – представники Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом), на основі консенсусу, досягнутого на засіданні ГРН скликаному ВООЗ, яке проводилось в режимі онлайн вебінару 16 січня 2016 року .

### Група з розробки настанов

Jan Brozek (Університет МакМастера, Гамільтон, Канада; Голова/методист з аналізу, розробки та оцінки рекомендацій [GRADE]), Jeremiah Chakaya Muhwa (Кенійський медичний науково-дослідний інститут, Кенія), Gavin Churchyard (Інститут медичних досліджень Аурум [Aurum Institute], Йоханнесбург, Південно-Африканська Республіка), Daniela Maria Cirillo (Лікарня Сан-Рафаеле [HSR] Науковий інститут Сан-Рафаеле, Італія), Paul Klatser (Королівський тропічний інститут, Нідерланди), Arata Kochi (незалежний консультант, Швейцарія), Satoshi Mitarai (Японська асоціація боротьби з туберкульозом, Японія), Beatrice Mutayoba (Міністерство охорони здоров’я та соціального забезпечення, Об’єднана Республіка Танзанія), Ingrid Oxley Oxland (Міський університет імені Нельсона Мандели, Південно-Африканська Республіка), Thomas M. Shinnick (незалежний консультант, США), Karen Steingart (Ліверпульська школа тропічної медицини, Ліверпуль, Великобританія), Wendy Stevens (Університет Віттертерсранду, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка), Francis Varaine («Лікарі без кордонів», Париж, Франція), Anna Vassall, LSHTM, Лондон, Великобританія та Yasuhiro Yasutomi (Національний інститут біомедичних інновацій, здоров’я та харчування, Японія).

Група зовнішнього рецензування

Kathleen England (Фонд туберкульозу KNCV, Нідерланди (Королівство Нідерландів), Levan Gagnidze (Міжнародна організація з міграції, Бангкок, Таїланд), Rumina Hassan (Супранаціональна референс лабораторія (СНРЛ) з діагностики ТБ Пакистану, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан), Nazir Ismail (СНРЛ ТБ, Національний інститут інфекційних хвороб, Південно-Африканська Республіка), Richard Lumb (СНРЛ ТБ в Аделаїді, Австралія), Enos Masini (Національна туберкульозна програма, Кенія), Alaine Nyaruhirira (Наука менеджменту у галузі охорони здоров’я, Південно-Африканська Республіка), Somsak Rienthong (Міждержавна референс лабораторія з діагностики ТБ у Бангкоці, Таїланд), Leen Rigouts (Інститут тропічної медицини, Брюссель, Бельгія) та Maria Alice Telles (Науки про управління у галузі охорони здоров’я, Бразилія).

Автори систематичного огляду

Adithya Cattamanchi (провідний автор, систематичний огляд; багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско [UCSF], Сан-Франциско, США), Katherine Farr (багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, UCSF, Сан-Франциско, США), Priya B. Shete (багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, UCSF, Сан-Франциско, США), Hojoon Sohn (провідний автор, економічна оцінка; кафедра епідеміології, біостатистики та охорони праці, університет Макгілла, Монреаль, Канада) та Luke Strnad (багатопрофільна лікарня Сан-Франциско, UCSF, Сан-Франциско, США).

Фінансування

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

Лінійний зонд-аналіз препаратів першої лінії

Керівна група ВООЗ

Christopher Gilpin, Alexei Korobitsyn, Fuad Mirzayev, Wayne van Gemert і Karin Weyer (усі – представники Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом). Цей розділ документа був підготовлений Christopher Gilpin та Alexei Korobitsyn за участю Karin Weyer (усі – представники Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом) на основі консенсусу, досягнутого на засіданні ГРН, скликаному ВООЗ у м. Монтре, Швейцарія, 2 березня 2016 року.

### Група з розробки настанов

Holger Schünemann (голова/методист; Університет МакМастера, Канада), Gavin Churchyard (Інститут Аурум, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка), Daniela Maria Cirillo (Науковий інститут HSR San Raffaele/TB, СНРЛ, Італія), Chris Coulter (Квінсленд, Референс-лабораторія з мікобактерій, Австралія), Greg Fox (Університет Сіднея, Австралія), Moses Joloba (Національна референс лабораторія Національної програми боротьби з туберкульозом та проказою, Уганда), James Posey (ЦКЗ, США), Michael Rich (Партнери в галузі охорони здоров’я (Partners in Health), США), Leen Rigouts (Інститут тропічної медицини, Брюссель, Бельгія), Thomas M. Shinnick (незалежний консультант, США), Rebecca Tadokera (Дослідницька рада з гуманітарних наук, Південно-Африканська Республіка) (не може взяти участь), Marie Alice Telles (незалежна консультантка з питань туберкульозу лабораторії Панамериканської організації охорони здоров’я, Бразилія) та Francis Varaine («Лікарі без кордонів», Париж, Франція).

Група зовнішнього рецензування

Heather Alexander (ЦКЗ, США), Martina Casenghi («Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), кампанія з доступу, Швейцарія), Kathleen England (Фонд туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди (Королівство Нідерландів)), Rumina Hasan (Супранаціональна референс лабораторія з діагностики ТБ Пакистану, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан), Nazir Ismail (Супранаціонльна референс лабораторія з діагностики ТБ, Національний інститут інфекційних хвороб, Південно-Африканська Республіка), Beatrice Lopez (Супранаціональна референс лабораторія з діагностики ТБ у Буенос-Айресі, Аргентина), Richard Lumb (Супранаціональна референс лабораторія з діагностики ТБ в Аделаїді, Австралія), Satoshi Mitarai (Японська асоціація боротьби з туберкульозом, Японія), Alaine Umubyeyi Nyaruhirira (Наука управління у галузі охорони здоров’я, Південно-Африканська Республіка), Rohit Sarin (Інститут туберкульозу та респіраторних захворювань LRS, Індія) та Alena Shrahina (Національна програма боротьби з туберкульозом, Білорусь).

Автори систематичного огляду

Patrick Cudahy (Єльський медичний центр, США), Claudia M. Denkinger (FIND, Швейцарія), Ruvandhi R. Nathavitharana (Медичний центр Beth Israel Deaconess, США), Madhukar Pai (Університет Макгілла, Монреаль, Канада), Samuel G. Schumacher (FIND, Швейцарія) та Karen Steingart (Ліверпульська школа тропічної медицини, Ліверпуль, Великобританія).

Спостерігачі

Sevim Ahmedov (USAID, США), Emmanuelle Cambau (Groupe Hospitalier Lariboisière-Fernand Widal, Франція), David Dolinger (FIND, Швейцарія), Miranda Langendam (Університет Амстердама, Нідерланди (Королівство Нідерландів)), Thomas Schön (лікарня округу Кальмар та Університет Лінчепінга, Швеція) та Belay Tessema (FIND, Швейцарія).

Фінансування

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

Лінійний зонд-аналіз препаратів другої лінії

Керівна група ВООЗ

Christopher Gilpin, Alexei Korobitsyn, Fuad Mirzayev, Dennis Falzon, Matteo Zignol та Karin Weyer (усі – представники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ). Цей розділ документа був підготовлений Christopher Gilpin та Alexei Korobitsyn за участю Karin Weyer (усі – представники Глобальної програми боротьби з туберкульозом ВООЗ) на основі консенсусу на основі консенсусу, досягнутого на засіданні ГРН, скликаному ВООЗ у м. Монтре, Швейцарія, 2 березня 2016 року.

Група з розробки настанов

Holger Schünemann (керівник/методист; Університет МакМастера, Канада), Gavin Churchyard (Інститут Аурум, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка), Daniela Maria Cirillo (Науковий інститут HSR San Raffaele/TB, СНРЛ, Італія), Chris Coulter (Квінсленд, Референс-лабораторія з мікобактерій, Австралія), Greg Fox (Університет Сіднея, Австралія), Moses Joloba (Національна референс лабораторія Національної програми боротьби з туберкульозом та проказою, Уганда), James Posey (ЦКЗ, США), Michael Rich (Партнери в галузі охорони здоров’я (Partners in Health), США), Leen Rigouts (Інститут тропічної медицини, Брюссель, Бельгія), Thomas M. Shinnick (незалежний консультант, США), Rebecca Tadokera (Науково-дослідна рада з прав людини, Південно-Африканська Республіка) (не може взяти участь), Marie Alice Telles (незалежна консультантка з питань туберкульозу лабораторії Панамериканської організації охорони здоров’я, Бразилія) та Francis Varaine («Лікарі без кордонів», Париж, Франція).

Група зовнішнього рецензування

Heather Alexander (ЦКЗ, США), Martina Casenghi («Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), кампанія з доступу, Швейцарія), Kathleen England (Фонд туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди), Rumina Hasan (Супранаціональна референс лабораторія з діагностики ТБ Пакистану, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан), Nazir Ismail (Супранаціональна референс лабораторія з діагностики ТБ, Національний інститут інфекційних хвороб, Південно-Африканська Республіка), Beatrice Lopez (Супранаціональна референс лабораторія з діагностики ТБ у Буенос-Айресі, Аргентина), Richard Lumb (Супранаціональна референс лабораторія з діагностики ТБ в Аделаїді, Австралія), Satoshi Mitarai (Японська асоціація боротьби з туберкульозом, Японія), Alaine Umubyeyi Nyaruhirira (Наука управління у галузі охорони здоров’я, Південно-Африканська Республіка), Rohit Sarin (Інститут туберкульозу та респіраторних захворювань LRS, Індія) та Alena Shrahina (Національна програма боротьби з туберкульозом, Білорусь).

Автори систематичного огляду

Karen Steingart, група вивчення інфекційних хвороб Кокрейна, Ліверпульська школа тропічної медицини, Портленд, США; Grant Theron, університет Стелленбоша, відділення біомедичних наук.

Спостерігачі

Sevim Ahmedov (USAID, США), Emmanuelle Cambau (Groupe Hospitalier Lariboisière-Fernand Widal, Франція), Miranda Langendam (Університет Амстердама, Нідерланди (Королівство Нідерладндів)), Thomas Schön (лікарня округу Кальмар та Університет Лінчепінг, Швеція) та Belay Tessema (FIND, Швейцарія).

Фінансування

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

LF-LAM - ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву

Керівна група ВООЗ

Розробка цього розділу настанов здійснювалася під керівництвом Christopher Gilpin та Alexei Korobitsyn за участю Annabel Baddeley, Licé González-Angulo та Fuad Mirzayev (усі –представники Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом), ВООЗ, Женева, Швейцарія та Meg Doherty, Satvinder Singh та Lara Vojnov (усі – представники департаменту ВІЛ ВООЗ), ВООЗ, Женева, Швейцарія, під загальною координацією Karin Weyer (Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом) та під керівництвом Tereza Kasaeva (директорки Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом). Настанови було розроблено Alexei Korobitsyn’ за участю Annabel Baddeley, Christopher Gilpin та Lara Vojnov на основі консенсусу, досягнутого на засіданні ГРН 14-16 травня 2019 року.

Група з розробки настанов

Holger Schünemann, Університет МакМастера, Гамільтон, Канада (голова); Heather Alexander, ЦКЗ, Атланта, США; Gavin Churchyard, Інститут Аурум, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка; Kathleen England, «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Женева, Швейцарія; Rumina Hasan, кафедра патології та мікробіології, Університет Ага Хан, Карачі, Пакистан; Diane Havlir, UCSF, Сан-Франциско, США; Nagalineswaran Kumarasamy, головний лікар, Науково-освітній центр із дослідження СНІДу YRG, благодійні медичні служби, Ченнай, Індія); Gracia Violeta Ross Quiroga, представниця громадянського суспільства з питань туберкульозу, Ла-Пас, Болівія (Багатонаціональна Держава Болівія); Kenly Sikwese, координатор, Консультативна рада Африканської спільноти (AfroCAB), Лусака, Замбія; Wendy Stevens, Національна лабораторія служби охорони здоров’я та Медична школа – Університет Віттертерсранду, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка; Carrie Tudor, директор проекту боротьби із туберкульозом, Міжнародна рада медсестер, Дурбан, Південно-Африканська Республіка; та Anna Vassall, лекторка з економіки охорони здоров’я, LSHTM, Лондон, Великобританія.

Група зовнішнього рецензування

Maria Alice da Silva Telles, Науки з управління у галузі охорони здоров’я, Сан-Паулу, Бразилія; Levan Gagnidze, Міжнародна організація з міграції, Бангкок, Таїланд; Jamilya Ismailova, проект HOPE, Таджикистан; Andrei Maryandyshev, Північний університет, Архангельськ, Російська Федерація; Alaine Nyaruhirira, Науки з управління у галузі охорони здоров’я, Преторія, Південно-Африканська Республіка; Rohit Sarin, Інститут туберкульозу та респіраторних захворювань, Нью-Делі, Індія; і Francis Varaine, «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Париж, Франція.

Команда систематичного огляду

Stephanie Bjerrum, кафедра клінічних досліджень науково-дослідного відділення інфекційних хвороб / відділення інфекційних хвороб Університету Південної Данії / Університетська лікарня Оденсе (спільно з університетською лікарнею Ага Хана), Найробі, Кенія; Maunankh Shah, відділ інфекційних хвороб, Центр досліджень туберкульозу та Центр клінічної глобальної медичної освіти, Університет Джона Хопкінса, Балтімор, США; Karen Steingart, група дослідження інфекційних хвороб Кокрейна, Ліверпульська школа тропічної медицини, Портленд, США; та Alice Zwerling, Школа епідеміології та охорони громадського здоров’я, Університет Оттави, Канада.

Консультанти з додатковим технічним досвідом

Nim Arinaminpathy, медичний факультет, Школа громадського здоров’я, Імперський коледж Лондона, Великобританія; Claudia Denkinger, відділ тропічної медицини, Гейдельберзький університет, Гейдельберг, Німеччина; Nora Engel, Маастрихтський університет, Нідерланди; Helena Huerga, Epicentre / «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Брюссель, Бельгія; Emmanuel Moreau, FIND, Женева, Швейцарія; Krishna Reddy, Центр досліджень та лікування проблем, пов’язаних із вживання тютюнових виробів, багатопрофільна лікарня штату Массачусетс, Центр оцінювання медичної практики, Кембридж, США; Saskia Ricks, Імперський коледж Лондона, Великобританія; Samuel Schumacher, FIND, Женева, Швейцарія; та Rita Szekely, FIND, Женева, Швейцарія.

Спостерігачі

Patricia Hall, експерт з туберкульозу та клінічного моніторингу, ЦКЗ, Атланта, США; Кaren Heichman, Інноваційні технологічні рішення, Global Health, Фонд Білла та Мелінди Гейтс, Сіетл, США; та Wayne van Gemert, ринкові стратегії діагностики туберкульозу, партнерство «Зупинимо туберкульоз», Женева, Швейцарія.

Фінансування

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

Тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти для виявлення ТБ і ЛС-ТБ1

Керівна група ВООЗ

Розробка цього розділу настанов здійснювалася під керівництвом Nazir Ismail та Alexei Korobitsyn за участю Dennis Falzon, Cecily Miller, Fuad Mirzayev, Lice Gonzalez-Angulo, Anna Dean, Annabel Baddeley, Carl-Michael Nathanson (усі – представники Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом), Lara Vojnov (Глобальна програма ВООЗ з ВІЛ), Mersedes Gonzalez («Інновації, доступ та використання» ВООЗ ) та Soudeh Ehsani (Регіональне бюро ВООЗ у Європі).

1 Автоматизовані ТАНК помірної складності; автоматизовані ТАНК низької складності та ТАНК на основі гібридизації високої складності

Група з розробки настанов

Holger Schünemann (співголова), Університет МакМастера, Гамільтон, Канада (методолог); Jeremiah Chakaya Muhwa, співголова, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень, Найробі, Кенія; Denise Arakaki-Sanchez, Міністр охорони здоров’я, Бразиліа, Бразилія; David Branigan, Treatment Action Group, Нью-Йорк, Сполучені Штати Америки (США); Daniela Cirillo, Супранаціональна лабораторія туберкульозу Сан -Рафаеле (ННРЛ), Мілан, Італія; Celina Anna Maria Garfn, Національна туберкульозна програма (НТП), Маніла, Філіппіни; Petra de Haas, Фонд протидії туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди; Patricia Hall, Центри контролю та профілактики захворювань (ЦКЗ), Атланта, США; Rumina Hasan, кафедра патології та мікробіології, Університет Ага Хан, Карачі, Пакистан; Xia Hui, Національна референс лабораторія з туберкульозу та Національний центр контролю та профілактики туберкульозу, ЦКЗ Китаю, Пекін, Китай; Farzana Ismail, Центр туберкульозу, Національний інститут інфекційних захворювань (NICD)/Національна лабораторія охорони здоров’я (NHLS), та Супранаціональна референс лабораторія ВООЗ, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка; Katharina Kranzer, LSHTM, Хараре, Зімбабве; Blessina Kumar, Глобальна коаліція діячів у питанні протитуберкульозної боротьби, Індія; Nagalineswaran Kumarasamy, Центр досліджень та освіти у сфері СНІДу YR Gaitonde (YRG Care), благодійні медичні послуги, Ченнай, Індія; Lindiwe Mvusi, НТП, Преторія, ПАР; Viet Nhung Nguyen, Національна програма контролю туберкульозу, Міністерство охорони здоров’я, Ханой, В’єтнам; Mark Nicol, Університет Західної Австралії, Перт, Австралія; Leen Rigouts, Інститут тропічної медицини принца Леопольда, Брюссель, Бельгія; Thomas Shinnick, незалежний консультант, Атланта, США; Ходжун Сон, Університет Джона Хопкінса, Балтимор, США; Sabira Tahseen, Національна програма боротьби з туберкульозом, Міністерство регуляції та координації національних правил охорони здоров’я та Уряд Пакистану, Ісламабад, Пакистан; Ezio Tavora dos Santos Filho, член Робочої групи громадянського суспільства, Ріо-де-Жанейро, Бразилія; Carrie Tudor, директор проекту боротьби з туберкульозом, Міжнародна рада медсестер, Дурбан, ПАР; Diana Vakhrusheva, Національний медичний науково -дослідний центр фтизіопульмонології та інфекційних хвороб, Єкатеринбург, Російська Федерація; Elisabetta Walters, протитуберкульозний центр Десмонда Туту, кафедра педіатрії та охорони здоров’я дітей, Університет Стелленбоша, Кейптаун, ПАР.

Група зовнішнього рецензування

Lucilaine Ferrazoli, Інститут Адольфо Лутц, Сан-Паулу, Бразилія; Alaine Umubyeyi Nyaruhirira, Науки управління в охороні здоров'я, ПАР; Elisa Tagliani, Супранаціональна референс лабораторія з туберкульозу Сан-Рафаеле, Мілан, Італія; Francis Varaine, «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Париж, Франція; Danila Zimenkov, Інститут молекулярної біології ім. Енгельгардта, Москва, Російська Федерація.

Команда систематичного огляду

Mikashmi Kohli, Університет Макгілла, Монреаль, Канада; Samuel Schumacher, Фонд інноваційної нової діагностики (FIND), Женева, Швейцарія; Karen Steingart, Група вивчення інфекційних

хвороб Кокрейна, Ліверпульська школа тропічної медицини, Портленд, США; Grant Theron, Університет Стелленбоша, Стелленбош, ПАР; Annelies Van Rie, Антверпенський університет, Антверпен, Бельгія; Michael Whitfeld, Антверпенський університет, Антверпен, Бельгія; Alice Zwerling, Школа епідеміології та громадського здоров’я, Університет Оттави, Канада; Sazia Naz, Школа епідеміології та громадського здоров’я, Університет Оттави, Канада; Brianna Empringham, Школа епідеміології та громадського здоров’я, Університет Оттави, Канада; Nora Engel, Департамент охорони здоров'я, етики та суспільства, Науково-дослідний інститут з питань надання мендичної допомоги та громадського здоров'я (CAPHRI), Маастрихтський університет, Маастрихт, Нідерланди (Королівство Нідерландів); Ricky Janssen, Департамент охорони здоров’я, етики та суспільства, CAPHRI, Маастрихтський університет, Маастрихт, Нідерланди; Muthoni Mwaura, Департамент охорони здоров’я, етики та суспільства, CAPHRI, Маастрихтський університет, Маастрихт, Нідерланди (Королівство Нідерландів).

Спостерігачі

Elie Akl, Американський університет у Бейруті, Бейрут, Ліван; Draurio Cravo Neto Barreira, Unitaid, Женева, Швейцарія; Fatim Cham-Jallow, Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Женева, Швейцарія; Margaretha de Vos, FIND, Женева, Швейцарія; Brian Kaiser, Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами, Партнерство «Стоп туберкульоз» (Global Drug Facility, Stop TB Partnership), Женева, Швейцарія; Gloriah Kerubo Moses, амбасадор, член правління програми репродуктивного здоров’я молоді та підлітків (AYARHEP), Найробі, Кенія; Amy Piatek, Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), Вашингтон, США; Morten Ruhwald, FIND, Женева, Швейцарія; Srinath Satyanarayana, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та хворобами легень, Нью-Делі, Індія; Wayne Van Gemert, Стратегії ринку з діагностики туберкульозу, Партнерство «Стоп туберкульоз», Женева, Швейцарія.

Фінансування

Також висловлюємо подяку за фінансування Російській Федерації через консолідований грант Російська Федерація – ВООЗ №. REM-RUS-030. Погляди фінансового агентства не вплинули на розробку та зміст цих настанов.

Абревіатури та скорочення

AlereLAM Тест для діагностики туберкульозу Alere Determine™ TB LAM Ag

BD компанія «Becton Dickinson»

КУО колонієутворюючі одиниці

ДІ довірчий інтервал

КСЗ комбінований стандартний зразок

СМР спинномозкова рідина

# DALY рік життя з поправкою на непрацездатність

DIAMA діагностика мультирезистентного туберкульозу в Африці

ДНК дезоксирибонуклеїнова кислота

ЛС-ТБ лікарсько-стійкий туберкульоз

ТМЧ тест медикаментозної чутливості

ГЗР група зовнішнього рецензування

FIND Фонд інноваційної нової діагностики

FL-LPA лінійний зонд-аналіз препаратів першого ряду

FujiLAM Fujifilm SILVAMP TB LAM

ГРН Група з розробки настанов

GRADE Система оцінки обгрунтованості наукових рекомендацій

ВІЛ вірус імунодефіциту людини

ICER коефіцієнт приросту ефективності витрат

LAM ліпоарабіноманнан

LAMP петльова ізотермічна ампліфікація

LF-LAM ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM)

LMIC країни з низьким та середнім рівнем доходу населення

МВ межа виявлення

LPA лінійний зонд-аналіз

МЛС множинна лікарська стійкість

МЛС-ТБ туберкульоз з множинною лікарською стійкістю

МЛС/Риф-ТБ туберкульоз з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз

МСЗ мікробіологічнй референс стандарт

МТБ мікобактерія туберкульозу

Комплекс MTБ комплекс мікобактерій туберкульозу

ТАНК тест на ампліфікацію нуклеїнової кислоти

ТНК тест на нуклеїнову кислоту

СНП секвенування нового покоління

НТП національна туберкульозна програма

ПЛР полімеразна ланцюгова реакція

PICO кількість населення, заходи, порівняння, результат

ЛЖВ люди, які живуть з ВІЛ

ПЗА піразинамід

QUADAS якісна оцінка точності діагностичних досліджень

QES синтез доказових даних

РИФ рифампіцин

РНК рибонуклеїнова кислота

RRDR ділянка, що визначає резистентність до рифампіцину

Риф-ТБ рифампіцин-резистентний туберкульоз

SL-LPA лінійний зонд-аналіз препаратів другого ряду

СНРЛ Супранаціональна референс лабораторія з діагностики туберкульозу

STARD Стандарти звітності про дослідження діагностичної точності

ТБ туберкульоз

США Сполучені Штати Америки

USAID Агентство США з міжнародного розвитку

УФ ультрафіолетове світло

ПГС повногеномне секвенування

ВООЗ Всесвітня організація охорони здоров’я

WTP готовність платити

ШЛС широка лікарська стійкість

ШЛС-ТБ туберкульоз із широкою лікарською стійкістю

Визначення

Пізня стадія ВІЛ-інфекції:для дорослих, підлітків і дітей віком від 5 років «пізня стадія ВІЛ-інфекції» визначається при числі клітин CD4 менше 200 клітин/мм3 або клінічній стадії 3 або 4 за класифікацією ВООЗ на момент звернення за медичною допомогою. Усі діти віком до 5 років, хворі на ВІЛ, повинні розглядатися як такі, що мають пізню стадію ВІЛ-інфекції на момент звернення за медичною допомогою.

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

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

Система оцінки обгрунтованості рекомендацій (GRADE): система оцінювання якості доказів та обґрунтованості рекомендацій; підхід GRADE є чітким, всеосяжним, прозорим і прагматичним, і його все частіше застосовують організації по всьому світу.

Стаціонар:медичний заклад, куди приймають пацієнтів та надають ліжко на час проходження діагностики, а також отримання лікування та догляду, та в якому пацієнт залишається принаймні на одну ніч.

Амбулаторна установа охорони здоров’я:медичний заклад, де пацієнти проходять діагностику, отримують лікування та догляд, але не приймаються на ночівлю (наприклад, амбулаторія чи диспансер).

2 У Розділі 2.2. Для ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву застосовувалося наступне визначення для дорослих, підлітків та дітей: дорослий – це особа віком від 19 років; підліток – це особа віком 10–19 років включно; а дитина – це особа віком до 10 років.

Короткий огляд змісту

Політична декларація першого засідання на високому рівні Організації Об'єднаних Націй (ООН) з питань туберкульозу (ТБ), що відбулося 26 вересня 2018 року, включала зобов'язання держав-членів щодо чотирьох нових глобальних цілей3, які згодом були поновлені на другому засіданні ООН на високому рівні з питань ТБ 22 вересня 2024 року4. Одна з цих цілей полягає в тому, що принаймні 90 відсотків прогнозованої кількості осіб, хворих на туберкульоз, будуть охоплені якісною діагностикою та лікуванням протягом 5-річного періоду 2023-2027 років3.

У 2022 році у 7,5 мільйонів людей було діагностовано ТБ 5. Того ж року в усьому світі розрахункова кількість людей, у яких розвинувся туберкульоз з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) або рифампіцин-резистентний туберкульоз (Риф-ТБ), становила 410 000 осіб (95% інтервал невизначеності (UI): 370 000-450 000).

Коли розробляються нові інструменти для виявлення *Mycobacterium tuberculosis* та резистентності до протитуберкульозних препаратів, нові доказові дані подаються до Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для розробки доказових рекомендацій щодо політик. З 2021 року ВООЗ публікує консолідовані настанови з діагностики туберкульозу (ТБ) та лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ).

Цей документ є третім виданням таких настанов. Порівняно з другим виданням, опублікованим у 2022 році, у цьому документі вперше включено розділ про цільові тести секвенування нового покоління (СНП) для діагностики ЛС ТБ у людей з діагностованим туберкульозом, як з резистентністю до рифампіцину (Риф-ТБ), так і без такої резистентності.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3 Резолюція 73/3: Політична декларація засідання високого рівня Генеральної Асамблеї з питань боротьби з туберкульозом. Нью-Йорк: Генеральна Асамблея ООН; 2018 ([https://www.who.int/publications/m/item/political-declaration-](https://www.who.int/publications/m/item/political-declaration-of-the-un-general-assembly-high-level-meeting-on-the-fight-against-tuberculosis) [of-the-un-general-assembly-high-level-meeting-on-the-fight-against-tuberculosis](https://www.who.int/publications/m/item/political-declaration-of-the-un-general-assembly-high-level-meeting-on-the-fight-against-tuberculosis)).

4 Резолюція 78/L.4. Політична декларація засідання високого рівня Генеральної Асамблеї з питань боротьби з туберкульозом. Нью-Йорк: Генеральна Асамблея ООН; 2023 (<https://digitallibrary.un.org/record/4022582>).

5 Глобальна доповідь про боротьбу з туберкульозом 2023. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2023.

1. Вступ

**1.1. Загальна інформація**

Політична декларація першого засідання на високому рівні Організації Об'єднаних Націй (ООН) з питань туберкульозу (ТБ), що відбулося 26 вересня 2018 року, включала зобов'язання держав-членів щодо чотирьох нових глобальних цілей *(1),* які згодом були поновлені на другому засіданні ООН на високому рівні з питань ТБ 22 вересня 2023 року *(2).* Одна з цих цілей полягає в тому, що принаймні 90 відсотків прогнозованої кількості осіб, хворих на туберкульоз, будуть охоплені якісною діагностикою та лікуванням протягом 5-річного періоду 2023-2027 років*(2).*

У 2022 році у 7,5 мільйонів людей було діагностовано ТБ 5. Того ж року в усьому світі розрахункова кількість людей, у яких розвинувся туберкульоз з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) або рифампіцин-резистентний туберкульоз (Риф-ТБ), становила 410 000 осіб (95% інтервал невизначеності (UI): 370 000-450 000).

Стратегія ВООЗ "Покласти край туберкульозу" закликає до ранньої діагностики ТБ та проведення універсального тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ), підкреслюючи ключову роль лабораторій у період після 2015 року у швидкому та точному виявленні туберкульозу та стійкості до лікарських препаратів *(4)*.

Впродовж останніх 16 років ВООЗ схвалила низку нових діагностичних технологій (Таблиця 1.1). У сфері діагностики ТБ, ВООЗ наразі приділяє головну увагу оцінці класів діагностичних технологій, а не конкретних продуктів.

**Таблиця 1.1. Класи технологій та супутніх продуктів, включених до поточних настанов**

|  |  |
| --- | --- |
| **Клас технологій** | **Продукти, що були включені в оцінювання** |
|  | Xpert® MTB/RIF і Xpert® MTB/RIF Ultra (Cepheid) a |
|  | Truenat™ (Molbio) a; |
| Автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду | Abbott RealTime® MTB і Abbott RealTime MTB RIF/INH (Abbott)  BD MAX™ MDR-TB (Becton Dickinson) cobas® MTB і cobas MTB-RIF/INH (Roche) FluoroType® MTBDR і FluoroType® MTB (Hain Lifescience/Bruker) |
|  | TБ-LAMP (Eiken) a |
| Виявлення антигенів у форматі бокового зсуву (на основі біомаркерів) (LF-LAM) | Alere Determine™ TB LAM Ag (Alere) |
| Автоматизовані тести ТАНК низької складності для виявлення стійкості до ізоніазидів та протитуберкульозних препаратів другого ряду | Xpert® MTB/XDR (Cepheid) |
| Лінійні зонд-аналізи (LPA) | GenoType® MTBDR*plus* v1 та v2; GenoType MTBDR*sl*, (Hain Lifescience/Bruker), Genoscholar™ NTM+MDRTB II; Genoscholar PZA-TB II (Nipro) |
| Цільове секвенування нового покоління (НПС) | Тест Deeplex® Myc-TB (Genoscreen)  Тест AmPORE-TB® (Oxford Nanopore Diagnostics)  Тест TBseq® (Hangzhou ShengTing Medical Technology Co) |
| ТАНК: тест на ампліфікацію нуклеїнової кислоти; TB: туберкульоз.  a Ці рекомендації наразі є специфічними для кожного продукту, але їх буде змінено на рекомендації до класів продуктів, щоб узгодити з іншими рекомендаціями. | |

Методи полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. Ці технології включають такі інструменти, як Xpert® MTB/RIF і Xpert® MTB/RIF Ultra (Cepheid) або Truenat™ (Molbio), які є автоматизованими і надають універсальне рішення, придатне для периферійного рівня, і найбільш широко використовуються на сьогодні. Ці інструменти виявляють ДНК MTБК і можуть виявляти мутації в гені, що пов'язані зі стійкістю до рифампіцину. Наявні інструменти використовують програмне та апаратне забезпечення (комп'ютери) для звітування про результати і для їх застосування потрібні добре оснащені лабораторні мережі та кваліфікований персонал.

Автоматизовані методи ампліфікації нуклеїнових кислот помірної складності (ТАНК) для виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду. Тести, що належать до цього класу, є швидшими і менш складними у виконанні, ніж фенотипічне тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) на основі посіву і лінійний зонд-аналіз (LPA). Їхньою перевагою є те, що вони значною мірою автоматизовані після етапу підготовки зразків. Автоматизовані ТАНК помірної складності можуть одночасно використовуватися як початковий тест для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду. Вони надають можливість швидкого отримання точних результатів і підвищення ефективності тестування там, де щодня потрібно проводити велику кількість тестів. Таким чином, ці технології підходять для регіонів з високою щільністю населення та для швидкого скерування зразків на тестування.

Петльова ізотермічна ампліфікація (TB-LAMP). Ця технологія базується на ампліфікації ДНК в одному температурному діапазоні (на відміну від ПЛР, для якої потрібен термоциклер). Виявлення ампліфікованого продукту здійснюється візуально, за допомогою ультрафіолетової (УФ) лампи, безпосередньо в реакційних пробірках. Метод вимагає лише базового обладнання і може застосовуватись на найнижчих рівнях мережі лабораторій. Однак за допомогою наразі рекомендованої технології неможливо виявити в генах мутації, пов’язані зі стійкістю.

Виявлення антигену у форматі бокового зсуву (виявлення на основі біомаркерів) (LF-LAM). Наявні на сьогоднішній день LAM-методи тестування сечі мають неоптимальну чутливість та специфічність і тому не підходять для діагностики ТБ у всіх групах населення. Однак, на відміну від традиційних методів діагностики, LAM-методи тестування сечі демонструють підвищену чутливість для діагностики ТБ серед осіб з коінфекцією ВІЛ.

Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду. Це новий клас діагностичних методів, призначених для використання в якості контрольного тесту на зразках, позитивних до комплексу МБТ (MTБК-позитивних); вони забезпечують швидке проведення ТМЧ у проміжних та периферійних лабораторіях. Перший продукт цього класу одночасно визначає стійкість до ізоніазиду, фторхінолонів, етіонаміду та амікацину. Результати можна отримати менш ніж за 90 хвилин, що забезпечує більш швидкий час отримання результатів в порівнянні з застосовуваним зараз стандартом, який включає в себе LPA і фенотипічний ТМЧ на основі посіву.

Лінійний зонд-аналіз (LPA). Це ряд тестів на основі ДНК-смужок, за допомогою яких можна виявити ДНК комплексу MTБ та визначити його профіль медикаментозної стійкості. Тести роблять це за допомогою структури зв'язування ампліконів (продуктів ампліфікації ДНК) з зондами, націленими на певні ділянки геному комплексу MTБ, поширені мутації, асоційовані зі стійкістю до протитуберкульозних препаратів, або відповідну послідовність ДНК дикого типу *(5)*. LPA технічно складніші у виконанні, ніж тест Xpert MTB/ RIF, проте вони можуть виявити резистентність до ширшого спектру препаратів першого та другого ряду та надати дані щодо мутацій, характерних для поширених варіантів. Тест-платформи були розроблені для використання в умовах референтної лабораторії і найбільш придатні для країн з високим тягарем туберкульозу. Результати можна отримати за 5 годин (5).

Таргетне секвенування нового покоління (таргетне СНП). Дане оновлення містить інформацію про новий клас тестів таргетне секвенування нового покоління (СНП), які можна використовувати для виявлення резистентності до більш широкого переліку лікарських препаратів. Цей клас тестів базується на технології, яка поєднує ампліфікацію обраних генів з таргетним секвенуванням нового покоління (СНП) для виявлення стійкості до багатьох лікарських препаратів за допомогою одного тесту. Крім того, оскільки таргетне СНП може досліджувати цілі гени для виявлення специфічних мутацій, пов'язаних зі стійкістю, точність таких тестів може бути вищою, ніж у існуючих діагностичних тестів, рекомендованих ВООЗ. Крім того, нові тести методом таргетного секвенування нового покоління можуть виявляти стійкість до нових і перепрофільованих лікарських препаратів, які наразі не включені в жодні інші молекулярні тести. Таким чином, цей клас тестів має великий потенціал для комплексного виявлення стійкості, що відповідає сучасним схемам лікування.

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

**1.2. Сфера застосування документа**

Цей документ містить інформацію про історію питання, обґрунтування та рекомендації щодо застосування нових діагностичних інструментів для виявлення комплексу мікобактерій туберкульозу *(MTБ)* та наявності або відсутності мутацій у цільових генах, які, як доведено, пов'язані зі стійкістю до протитуберкульозних лікарських препаратів.

**1.3. Цільова аудиторія**

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

Цей документ також може бути корисним для осіб, відповідальних за планування програм, бюджетування, мобілізацію ресурсів та проведення навчальних заходів з програмного управління ЛС-ТБ.

2. Рекомендації

**2.1. Початкові діагностичні тести для діагностики туберкульозу з виявленням стійкості до лікарських препаратів**

**Тести Xpert MTB/RIF і Xpert MTB/RIF Ultra**

Розробка тесту Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, Сполучені Штати Америки [США]) стала головним кроком вперед для покращення діагностики ТБ та виявлення стійкості до рифампіцину в усьому світі. Однак чутливість Xpert MTB/RIF є субоптимальною, особливо при тестуванні пацієнтів з ТБ з негативним результатом аналізу мазка мокротиння та асоційованою ВІЛ-інфекцією. Тест Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, США), далі – Xpert Ultra, був розроблений компанією «Cepheid» як метод аналізу нового покоління для подолання цих обмежень. Він проводиться на тій самій платформі GeneXpert®, що і Xpert MTB/RIF.

**Рекомендації**

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

Рекомендації щодо застосування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ

|  |
| --- |
| 1. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, слід застосовувати тест Xpert MTB/RIF, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ, в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину на зразках мокротиння.  (*Сильна рекомендація, висока якість доказів щодо точності тесту; помірна достовірність доказів щодо важливих для пацієнта результатів6)*  2. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, слід застосовувати тест Xpert MTB/RIF, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ, в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину на зразках мокротиння, шлункового аспірату, аспірату носоглотки та зразках калу.  *(Сильна рекомендація, помірна якість доказів щодо точності тесту у мокротинні; низька якість доказів щодо точності тесту у шлунковому аспіраті, аспіраті носоглотки та калі)* |
| 6 Смертність, лікування, втрата для подальшого спостереження після попереднього лікування, час до діагностики, лікування та смертність у ЛЖВ. |

|  |
| --- |
| 3. У дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ та без захворювання на ТБ в анамнезі (≤5 років) або з віддаленим анамнезом лікування ТБ (> 5 років з моменту закінчення лікування) в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину на зразках мокротиння слід використовувати тест Xpert Ultra, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ. *(Сильна рекомендація, висока якість доказів щодо точності тесту)*  4. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, із захворюванням на ТБ в анамнезі та закінченням лікування протягом останніх 5 років, в якості первинного діагностичного тесту на ТБ та для виявлення стійкості до рифампіцину на зразках мокротиння може використовуватися тест Xpert Ultra, а не мікроскопія мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ. *(Умовна рекомендація, низька якість доказів щодо точності тесту)*  5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати тест Xpert Ultra, а не мікроскопію мазка/бакпосів та фенотипічний ТМЧ, в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину на зразках мокротиння або аспірату носоглотки. *(Сильна рекомендація, низька якість доказів щодо точності тесту у мокротинні; дуже низька якість доказів щодо точності тесту в аспіраті носоглотки)* |
|  |

Примітки

Щодо рекомендації 2: Мокротиння може бути відхаркуване та індуковане. Наразі існує недостатня кількість досліджень, що оцінюють вплив тесту Xpert MTB/RIF на результати у дітей. Вибір зразка залежатиме від прийнятності (для дітей, батьків, працівників охорони здоров’я та інших зацікавлених сторін) та доцільності збору та підготовки зразків у місцевому контексті. Щодо Xpert MTB/RIF, то якість доказових даних для мокротиння та аспіратів носоглотки вища, ніж для інших типів зразків. Цю рекомендацію можна екстраполювати на дітей, які живуть з ВІЛ. Пряма користь від тестування на стійкість до рифампіцину у мокротинні (дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту) може бути екстрапольована на інші зразки.

Щодо рекомендації 4**:** Обґрунтування умовної рекомендації базується на таких аспектах:

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

Для пацієнтів, які мають результат тесту Xpert Ultra - «сліди», рішення щодо початку лікування повинні враховувати клінічну картину та контекст пацієнта (в тому числі попередню історію лікування, ймовірність рецидиву та інші результати тесту).

|  |
| --- |
| ***Рекомендації щодо застосування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ*** |
| 6. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту, в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт слід застосовувати тест Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra на зразках спинномозкової рідини (СМР), а не мікроскопію мазка/бакпосів.  *(Сильна рекомендація, помірна якість доказів щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF; низька якість доказів щодо точності тесту для Xpert Ultra)*  7. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ, тест Xpert MTB/RIF, а не мікроскопія мазка/бакпосів, може застосовуватися в якості первинного діагностичного тесту на зразках аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, зразках плевральної рідині, перитонеальної рідині, перикардіальної рідини, синовіальної рідини або зразках сечі. *(Умовна рекомендація, помірна якість доказів щодо точності тесту у плевральній рідині; низька якість доказів для аспірату лімфатичних вузлів, перитонеальної рідини, синовіальної рідини, сечі; дуже низька якість доказів для перикардіальної рідини, біопсії лімфатичних вузлів)*  8. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ, тест Xpert Ultra, а не мікроскопія мазка/бакпосів, може застосовуватися на зразках аспірату та біопсії лімфатичних вузлів в якості первинного діагностичного тесту.  *(Умовна рекомендація, низька якість доказів)*  9. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ для виявлення стійкості до рифампіцину слід застосовувати тест Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, а не ТМЧ на основі посіву та фенотипічний ТМЧ.  *(Сильна рекомендація, висока якість доказів щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF; низька якість доказів для Xpert Ultra)*  10. У ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ, тест Xpert MTB/RIF може використовуватися на зразках крові в якості первинного діагностичного тесту на дисемінований ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тесту)* |

Примітки

Щодо рекомендації 6: Ця рекомендація стосується всіх пацієнтів з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту. Рекомендація для дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту ґрунтується на дуже низькій достовірності доказових даних щодо точності тесту Xpert MTB/RIF. Дані щодо точності Xpert Ultra для діагностики туберкульозного менінгіту у дітей відсутні.

Щодо рекомендації 7: При призначенні лікування слід керуватися клінічним судженням та ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту. В умовах високої ймовірності наявності хвороби до проведення тесту (> 5%) негативний результат тесту не виключає наявності хвороби. Наявні дані щодо Xpert MTB/RIF для дітей включають тестування на зразках аспірату лімфатичних вузлів та зразках біопсії лімфатичних вузлів; враховуючи подібність ефектів, рекомендація для дорослих екстраполюється на дітей.

Щодо рекомендації 8: Кобінований стандартний зразок для Xpert Ultra дав аналогічні результати тому, коли зразок аспірату лімфатичних вузлів порівнювався зі зразком біопсії лімфатичних вузлів.

Щодо рекомендації 9: При призначенні лікування слід керуватися клінічним судженням та ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту. В умовах високої ймовірності наявності хвороби до проведення тесту негативний результат тесту не виключає наявності хвороби.

Щодо рекомендації 10: Аналіз зразків крові проводився лише у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), та відповідно до певних специфікацій обробки зразків *(6),* з використанням картриджів Xpert MTB/RIF третього покоління, на основі одного дослідження з невеликою кількістю учасників. Рекомендація стосується лише певної групи населення (ВІЛ-позитивні дорослі з ознаками та симптомами дисемінованого туберкульозу). Група з розробки настанов (ГРН) не впевнена в доцільності екстраполювати цю рекомендацію на інші групи пацієнтів.

Рекомендації щодо повторного тестування із застосуванням *Xpert MTB/RIF* та *Xpert Ultra* у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ7

|  |
| --- |
| 11. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають позитивний результат первинного тесту Xpert Ultra - «сліди», повторне тестування з використанням тесту Xpert Ultra застосовувати не можна.  *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тесту)*  12. У дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом первинного тесту Xpert MTB/RIF, повторне тестування із застосуванням Xpert MTB/RIF на зразках мокротиння, аспірату носоглотки чи калу проводити не можна.8  *(Умовна рекомендація, низька якість доказів щодо точності випробування у мокротинні і дуже низька в інших зразках)*  13. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах в яких ймовірність наявності хвороби до проведення тесту становить 5% або більше, а результат тестування із застосуванням Xpert MTB/RIF при первинному тесті є негативним, може використовуватися повторне тестування з використанням тесту Xpert MTB/RIF (загалом два тести) на зразках мокротиння, шлункового соку, аспірату носоглотки чи зразках калу.  *(Умовна рекомендація, низька якість доказів щодо точності випробування на зразках мокротиння і дуже низька на інших зразках)*  14. У дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу в умовах в яких ймовірність наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та результат первинного тесту Xpert Ultra негативний, повторне тестування із застосуванням Xpert Ultra на зразках мокротиння або аспірату носоглотки не може бути застосоване. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тесту)*  15. У дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту 5% або більше та негативним результатом першого первинного тесту із застосуванням Xpert Ultra, один повторний тест Xpert Ultra (загалом два тести) може використовуватися на зразках мокротиння та аспіраті носоглотки.  *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тесту)* |
| 7 На підставі питань PICO 3 та 4.  8 В умовах низької поширеності ефект другого тесту був менш вираженим. |

Примітки

Щодо рекомендації 11: Випадок, коли результат тесту Xpert Ultra: «сліди», потребує подальшого спостереження, включаючи повторну оцінку клінічних симптомів та інформації про ТБ в анамнезі. У разі підозри на стійкість до рифампіцину, повторне тестування може бути корисним для виявлення а також початкової спроби оцінити стійкість до рифампіцину.

Щодо рекомендації 13: Представники ГРН вважають, що реалізація рекомендації залежить від прийнятності (для дітей, батьків чи осіб, що здійснюють догляд, працівників охорони здоров’я та інших зацікавлених сторін) та можливості проведення повторного тестування у місцевому контексті. Проаналізовані докази оцінювали повторне проведення одного і того ж тесту на одному і тому ж типі зразка. Однак, результати аналізу доказів щодо порівняння застосування одного і того ж тесту на різних типах зразків свідчать про ймовірну відсутність різниці, незалежно від типу другого зразка. Рекомендацію можна екстраполювати на дітей, які живуть з ВІЛ (для Xpert MTB/RIF). Це передбачає розгляд прямої користі від виявлення стійкості до рифампіцину в зразках мокротиння (дуже низька достовірність доказів щодо точності тесту), які, на думку представників ГРН, можна екстраполювати на інші зразки. Рекомендація стосується умов помірного або високого рівня ймовірності хвороби до проведення тесту (> 5%). Якщо результат першого тесту є позитивним, тест не слід повторювати. В умовах середньої та високої ймовірності наявності хвороби до тестування, приріст ефективності проведення більше, ніж двох тестів, невідомий.

Щодо рекомендації 15: Бажані та небажані явища були оцінені як помірні, але члени ГРН вважають, що дворазове тестування в умовах помірного та високого рівня ймовірності захворювання до тестування (>5%) в кінцевому результаті може забезпечити більше користі, ніж шкоди. Рекомендація застосовна для зразків мокротиння та аспірату носоглотки. Для калу та шлункових аспіратів доказів не виявлено.

*Рекомендації щодо використання Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів на виявлення легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які або мають ознаки та симптоми ТБ, або патологію легень на рентгенограмі органів грудної клітки, або і те, і інше9*

|  |
| --- |
| 16. Серед загальної популяції дорослих, які мали ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких спостерігалась патологія легень, або якщо було присутнє і те, і інше, Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra може використовуватися замість посіву, в якості первинного тесту на легеневий ТБ.  *(Умовна рекомендація, низька якість доказів щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF та помірна якість доказів для Xpert Ultra)*  17. Серед загальної популяції дорослих, які або мали симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких спостерігалась патологія легень, або якщо було присутнє і те, і інше, в якості первинного тесту на легеневий ТБ можна проводити один, а не два тести Xpert Ultra.  *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тесту)* |
| 9 На основі питання PICO 5. |

Примітки

Щодо рекомендації 16: Ця рекомендація ґрунтується на даних нещодавніх національних досліджень поширеності ТБ у чотирьох країнах з високим тягарем ТБ. Непрямі докази були класифіковані як серйозні, враховуючи, що методи, застосовані в дослідженнях поширеності ТБ, відрізняються від звичайних програмних умов (наприклад, скринінг симптомів, що обмежується кашлем протягом 14 днів або більше, і вимога в дослідженнях мати результати як скринінгу симптомів, так і рентгенографії органів грудної клітки). Крім того, неузгодженість доказів також була класифікована як серйозна через варіабельність даних з різних країн. Як наслідок, якість оцінки ефекту була знижена до низької для чутливості та помірної для специфічності. Рекомендація стосується лише застосування Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для ведення клінічних випадків у ситуаціях, коли потрібно негайно прийняти рішення щодо лікування пацієнта, і застосовування додаткових тестів неможливе або викликає затримки. Вона не поширюється на наукові дослідження з іншими цілями, такими як достовірна оцінка поширеності захворювання на ТБ у громаді, для яких необхідні альтернативні алгоритми тестування (зокрема, для вирішення проблеми хибнопозитивних результатів, як показано в Таблиці 1.17). Рекомендації щодо алгоритмів скринінгу та діагностики, які слід використовувати в таких дослідженнях, виходять за рамки цієї ГРН. Рекомендації щодо діагностичного алгоритму (алгоритмів), які слід рекомендувати для використання саме в національних дослідженнях поширеності ТБ, розробляються ВООЗ і мають бути опубліковані у 2020 році.

Щодо рекомендації 17: Існує занепокоєння щодо втрати спроможності на глобальному та національному рівні до проведення аналізу посіву - поточного еталонного стандарту для виявлення активної форми туберкульозу. У цих дослідженнях результат тесту Xpert Ultra - «сліди» розглядався як негативний. Більше хибнопозитивних результатів очікується при виконанні Xpert Ultra при легеневому ТБ. Рекомендація стосується лише використання Xpert Ultra для ведення клінічних випадків. Якщо Xpert Ultra дає позитивний результат, лікування слід проводити згідно з національними настановами. Якщо Xpert Ultra дає негативний результат, пацієнту слід повторно провести клінічне обстеження. У разі позитивного результату аналізу посіву, лікування слід проводити відповідно до національних настанов. У разі негативного результату посіву слід провести повторне клінічне обстеження пацієнта. Рекомендація не поширюється на наукові дослідження які мають інші цілі, такі як достовірна оцінка поширеності захворювання на туберкульоз у громаді, для проведення яких можуть знадобитися альтернативні алгоритми тестування (наприклад, використання більш ніж одного тесту). Рекомендації щодо діагностичного алгоритму (алгоритмів), які слід використовувати в таких дослідженнях, виходять за межі повноважень цієї ГРН. Рекомендації щодо діагностичного алгоритму (алгоритмів) для використання в національних дослідженнях поширеності ТБ наразі розробляються ВООЗ і мають бути опубліковані у 2020 році.

**Описи тестів**

Xpert MTB/RIF – це автоматизований ПЛР-тест (молекулярний тест), що працює на платформі GeneXpert (Рис. 2.1.1). Xpert MTB/RIF – це єдиний тест, який може виявити як бактерії комплексу MTБ, так і стійкість до рифампіцину протягом 2 годин після початку тестування, з мінімальним часом залучення працівника лабораторії до підготовки та проведення тесту *(7)*.

**Рис. 2.1.1. Чотиримодульний прилад GeneXpert та тестовий картридж Xpert MTB/RIF**



Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Cepheid», © 2021. Усі права захищені.

На відміну від звичайних тестів на ампліфікацію нуклеїнових кислот (ТАНК), під час обробки зразків в Xpert MTB/RIF процеси ПЛР ампліфікації і виявлення інтегровані в єдиний внутрішній тестовий блок, тобто картридж Xpert MTB/RIF. Після завантаження зразка всі етапи аналізу автоматизовані і виконуються всередині картриджа. Крім того, реактив, який використовується для розрідження мокротиння, є туберкулоцидним (тобто має здатність вбивати бактерії туберкульозу), що значною мірою усуває занепокоєння щодо біобезпеки під час процедури тестування. Ці особливості дозволяють проводити аналіз не у центральній лабораторії або референс лабораторії, а ближче до пацієнтів. Однак Xpert MTB/RIF потребує безперебійного та стабільного електропостачання, контролю температури та щорічного калібрування модулів приладу *(8).*

Xpert Ultra використовує ту ж платформу GeneXpert, що й Xpert MTB/RIF; компанія Cepheid розробила його як метод аналізу нового покоління для подолання обмежень у чутливості для діагностики ТБ. Для покращення чутливості аналізу для виявлення комплексу МБТ, Xpert Ultra включає дві різні мішені мультикопійної ампліфікації (IS6110 та IS1081) і має більшу камеру реакції ДНК, ніж Xpert MTB/RIF (50 мкл ПЛР в Xpert Ultra та 25 мкл в Xpert MTB/RIF, рис. 2.1.2). Xpert Ultra також включає в себе повністю вкладену систему ампліфікації нуклеїнових кислот, більш швидку циклічну термообробку та покращені струменеві системи і ферменти. Результатом цього є те, що Xpert Ultra має обмеження у виявленні – до 16 колонієутворюючих одиниць (КУО) бактерій на мілілітр (порівняно з 114 КУО/мл для Xpert MTB/RIF). Для підвищення точності виявлення стійкості до рифампіцину, тест Xpert Ultra використовує аналіз на основі температури плавлення. Зокрема, чотири зонди ідентифікують мутації стійкості до рифампіцину в ділянці гена rpoB, що визначає стійкість до рифампіцину, виявляючи відхилення температури плавлення від стандартного діапазону, визначеного для дикого типу *(9).*

**Рис. 2.1.2. (a) Картридж Xpert MTB/RIF Ultra з реакційною пробіркою 50 мкл (зелена) та (б) картридж Xpert MTB/RIF з 25-мкл реакційною пробіркою (зелена)**



Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Cepheid», © 2021. Усі права захищені.

**Обґрунтування та докази**

Глобальна програма боротьби з туберкульозом ВООЗ ініціювала оновлення цих настанов та запровадила систематичний огляд використання Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для діагностики ТБ у людей з ознаками та симптомами ТБ.

Питання щодо кількості населення, заходів, порівняння, результату (PICO) були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу доказових даних.

**Інформаційний блок 2.1.1.**

**Питання та підпитання PICO**

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

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

1.2 Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF у виявленні легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину порівняно з референс стандартом мікробіологічного дослідження (МРС)?10

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

10 Посів.

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

2.1 Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та складеним референс стандартом (СРС)?11

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

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

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

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

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

4.1 Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СРС?

4.2 Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та СРС?

**PICO 5: Чи зростає чутливість / специфічність тестів Xpert (Ultra) при їх повторному проведенні на наступних зразках в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину, порівняно з однократним первинним тестом cеред людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які звертаються за допомогою до медичних закладів?**

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

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

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

11 Позитивний результат посіву або клінічне рішення про початок лікування ТБ.

**PICO 6: Серед дорослих, які мають ознаки та симптоми ТБ або рентгенограму органів грудної клітки з патологією легень, що вказує на легеневий ТБ, або і те, і інше, чи слід використовувати лише окремо Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми ТБ (10)?**

6.1 Результати Хpert MTB/RIF для діагностики туберкульозу легень у загальній популяції дорослих з ознаками та симптомами туберкульозу легень або з патологією легень на рентгенограмі органів грудної клітки, чи і з тим, і з іншим, у порівнянні з МРС.

6.2 Результати Xpert Ultra для діагностики туберкульозу легень серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або з патологією легень на рентгенограмі органів грудної клітки, чи і з тим, і з іншим, порівняно з МРС.

6.3 Два тести Xpert Ultra порівняно з одним для діагностики туберкульозу легень серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або з патологією легень на рентгенограмі органів грудної клітки, чи і з тим, і з іншим, порівняно з МРС.

.

Для узагальнення поточної літератури щодо точності результатів діагностики із застосуванням тестів Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину були проведені систематичні огляди. Це було зроблено в рамках процесу розробки ВООЗ оновлених настанов щодо молекулярних методів аналізу, призначених для використання в якості первинних тестів для діагностики легеневого та позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Дані про дітей, якщо можливо, повідомлялися окремо від даних про дорослих.

Достовірність доказів оцінювалася послідовно за допомогою питань PICO з використанням підходу GRADE (Системи оцінки обгрунтованості наукових рекомендацій), який дає загальну оцінку якості (або достовірності) доказів і основу для перетворення доказів у рекомендації. Якість доказів оцінюється як висока, помірна, низька або дуже низька. Ці чотири категорії "означають градієнт довіри до оцінок" (10). Згідно з підходом GRADE, навіть якщо дослідження точності діагностики мають обсерваційний дизайн, їм все одно присвоюється рівень доказів високої якості.

Щонайменше два автори огляду незалежно один від одного виконали оцінку якості досліджень діагностичної точності (QUADAS)-2. Будь-які розбіжності були вирішені шляхом обговорення або консультації з третім автором огляду.

Нарешті, там, де це було можливо, були проведені мета-аналізи для оцінки об'єднаної чутливості та специфічності окремо для Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra, а також окремо для ТБ (легеневої чи позалегеневої форм) та стійкості до рифампіцину.

Синтез даних був структурований навколо попередньо визначеного переліку питань PICO, наведеного нижче. Детальна інформація про дослідження, включені до поточного аналізу, наведена у веб-додатку 1.1: *Xpert MTB/RIF* та *Xpert Ultra*. Узагальнення результатів і деталі оцінки якості доказів доступні у веб-додатку 2.1: *Xpert MTB/RIF* та *Xpert Ultra.*

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

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

Метою огляду було оцінити вплив на важливі для пацієнта результати діагностичних стратегій з використанням Xpert MTB/RIF порівняно зі стратегіями з використанням мікроскопії мазка. Розглядалися такі результати: смертність від усіх причин, втрата для подальшого спостереження до початку лікування, одужання, час до встановлення діагнозу та час до початку лікування.

Для оцінки впливу Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати щодо лікування ТБ було включено сім досліджень (16 421 учасник): два індивідуальних рандомізованих дослідження (Mupfumi 2014; Theron 2014), кластерних рандомізованих дослідження (Churchyard 2015; Cox 2014; Ngwira LG 2017; Durovni 2014) та один мета-аналіз індивідуальних даних пацієнтів (МА ІДП) (Di Tanna 2019) (див. веб-додаток 1.1: Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для отримання детальної інформації про ці та інші дослідження). Усі дослідження проводилися у країнах з високим тягарем ТБ та з високим тягарем ТБ/ВІЛ. Було проведено два дослідження у Південно-Африканській Республіці (Churchyard 2015; Cox 2014), одне - в Зімбабве (Mupfumi 2014), одне – у Малаві (Ngwira LG 2017), одне у Бразилії (Durovni 2014) та два багатонаціональних дослідження Південній Африці, Об'єднаній Республіці Танзанія, Замбії та Зімбабве (Theron 2014, Di Tanna 2019). Усі дослідження проводилися в амбулаторних умовах та включали учасників віком від 18 років.

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

*1.2. Яка діагностична точність Xpert MTB/ RIF у виявленні легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину порівняно з референс стандартом мікробіологічного дослідження (МРС)?*

Метою огляду було оцінити діагностичну точність Xpert MTB/RIF щодо легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих. До огляду були включені рандомізовані дослідження, перехресні та когортні дослідження з використанням зразків, взятих із дихальних шляхів, в яких оцінювали використання Xpert MTB/RIF окремо або разом з Xpert Ultra у порівнянні з референс-стандартами посіву на виявлення ТБ та ТМЧ на основі посіву або MTBDR*plus* для виявлення стійкості до рифампіцину. До уваги приймалися тільки дослідження, в яких брали участь дорослі (віком > 15 років). Для оцінки виявлення ТБ були включені дослідження, які оцінювали результати індексних тестів у людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, за винятком досліджень за участю ЛЖВ, де дослідження були прийнятні для включення незалежно від наявності ознак та симптомів легеневого ТБ (наприклад, дослідження, в ході яких проводилися обстеження на ТБ у ЛЖВ як частина посиленого виявлення випадків або перед початком профілактичної терапії ТБ).

Для виявлення легеневого ТБ було визначено 94 дослідження. З них 85 досліджень (40 652 учасники) оцінювали Xpert MTB/RIF, а дев’ять досліджень (3881 учасник) оцінювали як Xpert Ultra, так і Xpert MTB/RIF. З 94 досліджень 50 (53%) проводилися у країнах з високим тягарем ТБ, а 54 (57%) – у країнах з високим тягарем ТБ/ВІЛ. Більшість досліджень мали низький ризик стандартної похибки. Крім того, в більшості досліджень був низький рівень занепокоєння щодо їх застосовності, оскільки учасників цих досліджень оцінювали в закладах первинної медико-санітарної допомоги, місцевих лікарнях або в обох установах.

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

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

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

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

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

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

***2.1. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та складеним референс-стандартом (СРС)?***

Початковий пошук виявив 835 окремих записів, ще одне додаткове посилання було знайдено в інших джерелах, що загалом склало 836 записів, з яких 707 було виключено. Спочатку було знайдено решту 129 статей. Після огляду всього тексту в кількісний мета-аналіз було включено 50 досліджень; з них 40 (80%) були проведені в країнах з високим тягарем туберкульозу і 10 - в країнах з високим тягарем ТБ/ВІЛ. Для виявлення легеневого ТБ було включено 43 дослідження, які оцінювали діагностичну точність Xpert MTB/RIF у дітей, і три, які оцінювали як Xpert Ultra, так і Xpert MTB/RIF. Сорок два дослідження оцінювали випадки легеневого ТБ з використанням референс-стандарту посіву, а одне дослідження оцінювало легеневий ТБ лише за допомогою мікроскопії мазка.

З точки зору методологічної якості, у сфері відбору пацієнтів більшість досліджень (83%), що оцінювали легеневий ТБ, були оцінені як такі, що мають низький ризик стандартної похибки. У сфері індексного тестування, всі дослідження вважалися такими, що мають низький ризик стандартної похибки. У сфері оцінки алгоритму і строків проведення досліджень, більшість досліджень (88%) вважалися такими, що мають низький ризик стандартної похибки. У сфері референс-стандарту, а саме МРС, у 47% досліджень було визнано невизначений ризик стандартної похибки, оскільки для виключення ТБ використовувався лише один посів. Що стосується складеного референс- стандарту, то в усіх дослідженнях було визнано невизначений ризик стандартної похибки через недосконалу точність складеного референс-стандарту та різні визначення цього стандарту, використані авторами первинних досліджень. Що стосується застосовності, то в області вибору пацієнтів 50% досліджень було оцінено як такі, що мають високий або невизначений ризик стандартної похибки, оскільки учасників оцінювали виключно

як пацієнтів стаціонарних закладів у центрах третинної допомоги, або клінічні умови були невизначені. Щодо застосовності індексного тесту, більшість досліджень (72%) були оцінені як такі, що мають низький ступінь занепокоєння через стандартизоване застосування індексних тестів. В одинадцяти дослідженнях, в яких оцінювався кал як зразок для Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, було визнано, що існує невизначений ризик стандартної похибки через відсутність стандартизованого протоколу підготовки калу. Застосування референс-стандарту було оцінено як таке, що має низький рівень занепокоєння в більшості досліджень (93%).

Для отримання доказів щодо виявлення стійкості до рифампіцину було включено шість досліджень. Усі шість досліджень (223 учасники) оцінювали лише Xpert MTB/RIF та проводились у країнах з високим тягарем ТБ та у країнах з високим тягарем ТБ із множинною лікарською стійкістю (MЛС-TБ). Серед цих досліджень 50% мали низький ризик стандартної похибки щодо вибору пацієнта, тоді як усі дослідження мали низький ризик стандартної похибки щодо референс-стандарту. Ризик стандартної похибки вважався низьким для референс стандарту, якщо використовувався автоматизований процес або було зрозуміло, що результати референс-стандарту інтерпретуються без знання результатів індексних тестів. У всіх шести дослідженнях існували сумніви щодо застосовності методу відбору пацієнтів через те, що в них брали участь виключно пацієнти зі стаціонарів або центрів третинного рівня надання медичної допомоги.

Для мета-аналізу в цілому 23 дослідження (6612 учасників) оцінювали зразки мокротиння; 14 досліджень (3468 учасників) оцінювали зразки, взяті зі шлунку; у чотирьох дослідженнях (1125 учасників) оцінювалися зразки з носоглотки; та 11 досліджень (1592 учасники) оцінювали зразки калу – в усіх цих дослідженнях оцінювалися лише результати Xpert MTB/RIF. Три дослідження (753 учасники) оцінювали як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra на зразках замороженого мокротиння. В одному дослідженні (195 учасників) було оцінено як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra на зразках з носоглотки.

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

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

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

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

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

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

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

Із загального обсягу, що дорівнює 65 дослідженням, 39 (60%) проводилися у країнах з високим тягарем ТБ, а 41 (63%) – у країнах з високим тягарем ТБ/ВІЛ. У сфері відбору пацієнтів, індексного тестування, алгоритму та строків проведення досліджень ризик стандартної похибки було оцінено як низький; як високий або невизначений ризик стандартної похибки було оцінено стосовно референс-стандарту, оскільки в ході багатьох досліджень стерильні зразки знезаражували перед інокуляцією культури. Що стосується застосовності, то для більшості досліджень в сфері відбору пацієнтів рівень занепокоєння був високим або невизначеним, оскільки або учасників оцінювали виключно як пацієнтів стаціонарних закладів у центрах третинної допомоги, або клінічні умови були невизначеними.

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

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

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

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

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

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

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

Для діагностики ТБ лімфатичних вузлів шість досліджень (210 учасників) порівнювали Xpert MTB/RIF з МРС мазка або посіву на зразках лімфатичних вузлів. У двох дослідженнях (

105 учасників) Xpert MTB/RIF порівнювали з комбінованим референтним-стандартом для ТБ лімфатичних вузлів. Що стосується туберкульозного менінгіту, шість досліджень (241 учасник) оцінювали Xpert MTB/RIF у порівнянні з посівом СМР. Крім того, два дослідження (155 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF на основі складеного референс- стандарту, який включав клінічний діагноз туберкульозного менінгіту. Достовірність доказів було визнано дуже низькою щодо чутливості та низькою щодо специфічності виявлення як туберкульозного менінгіту, так і ТБ лімфатичних вузлів.

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

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

PICO 5: Чи зростає чутливість / специфічність тестів Xpert (Ultra) при їх повторному проведенні на наступних зразках в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину, порівняно з однократним первинним тестом cеред людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які звертаються за допомогою до медичних закладів?

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

Для дорослих із початковими результатами Xpert Ultra – «сліди», було виявлено три дослідження: Mishra 2019a (4 учасники), Piersimoni 2019 (4 учасники) та Dorman 2018 (42 учасники) (детальну інформацію про включені дослідження див. у Вебдодатку 1.1 “Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra”). В дослідженні Piersimoni 2019 повторно перевіяли той самий початковий зразок, тоді як в Dorman 2018 повторно тестували окремо зібраний зразок мокротиння. В Mishra 2019a повторно тестували лише тих учасників, в яких були розбіжності в результатах (наприклад, за допомогою тесту Ultra виявлено позитивний результат - «сліди», та негативний результат посіву), і повторно протестували нові зразки, отримані в середньому через 444 дні (діапазон 245-526 днів) після первинного тестування. Через обмежені дані мета-аналіз не проводився. Рівень доказів було знижено на один рівень через невідповідність, та на два рівні через неточність. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо непослідовності, і дуже серйозні занепокоєння щодо неточності. Якість певної кількості доказів як чутливості, так і для специфічності, була визнана дуже низькою.

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

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

Що стосується дітей, було включено п’ять досліджень (2119 учасників), які оцінювали діагностичну точність декількох тестів Xpert MTB/RIF порівняно з одним тестом. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо непрямого залучення пацієнтів, оскільки їх залучали зі стаціонарів третинного рівня надання медичної допомоги, що могло призвести до включення дітей з більш запущеними захворюваннями. Також були висловлені серйозні побоювання щодо неточності, пов'язані з низькою кількістю дітей з легеневим туберкульозом, які брали участь у цьому аналізі, що не дозволило досягти необхідної чутливості. В цілому якість доказів була визнана дуже низькою для чутливості та помірною для специфічності.

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

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

Що стосується дітей, було включено одне дослідження (163 учасники), яке оцінювало діагностичну точність декількох тестів Xpert Ultra на зразках мокротиння порівняно з одним тестом. Якість доказів було визнано дуже низькою для чутливості та низькою для специфічності через серйозні занепокоєння щодо опосередкованості та неточності. Крім того, було включено одне дослідження (130 учасників), яке оцінювало діагностичну точність декількох тестів Xpert Ultra на аспіратах з носоглотки порівняно з одним тестом. В цілому якість доказових даних було визнано дуже низькою щодо чутливості та специфічності через серйозні побоювання щодо опосередкованості та неточності.

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

PICO 6: Серед дорослих, які мають ознаки та симптоми ТБ або рентгенограму органів грудної клітки з патологією легень, що вказує на легеневий ТБ, або і те, і інше, чи слід використовувати лише окремо Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми ТБ *(10)*?

Метою огляду було оцінити діагностичну точність тестів Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra щодо легеневого ТБ у дорослих (віком ≥15 років) серед загальної популяції. До огляду були включені дані чотирьох національно репрезентативних та двох субнаціональних досліджень поширеності активної форми туберкульозу, що мали перехресний дизайн. У цих обстеженнях використовувалися зразки мокротиння, за допомогою яких оцінювали Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra порівняно з референс-стандартом посіву для виявлення ТБ. Для оцінки виявлення ТБ в обстеженнях оцінювалися результати індексних тестів у дорослих (віком ≥15 років) з виявленими рентгенологічними аномаліями органів грудної клітки або симптомами, що свідчать про легеневий ТБ (або якщо було присутнє і те, і інше). Для виявлення легеневого ТБ було враховано загалом дані шістьох обстежень.

***6.1. Якими є результати Хpert MTB/RIF для діагностики туберкульозу легень у загальній популяції дорослих з ознаками та симптомами туберкульозу легень або з патологією легень на рентгенограмі органів грудної клітки, чи і з тим, і з іншим, у порівнянні з МРС?***

В аналізі представлені результати чотирьох обстежень 49 556 учасників. Оцінка доказів виявила серйозні недоліки в їх якості.

В аналізі представлені результати чотирьох досліджень, в яких взяли участь 49 556 осіб. Оцінка якості доказової бази виявила серйозні недоліки в якості доказів.

Опосередкованість: групи населення в цих дослідженнях поширеності відрізнялися від загальної популяції щодо попереднього тестування (наприклад, скринінг симптомів обмежувався кашлем протягом 14 днів або більше) і доступності результатів скринінгу симптомів і рентгенографії органів грудної клітки у більшості учасників, включених в дослідження. Докази були знижені на один рівень через опосередкованість.

Невідповідність: оцінка чутливості для Бангладеш становила 84%, що вище, ніж оцінки чутливості для інших трьох країн (діапазон 68-69%). Низький рівень поширеності ВІЛ у Бангладеш може лише частково пояснити цю невідповідність. Оцінку доказових даних було знижено на один рівень через невідповідність. В цілому, якість доказів була оцінена як низька за чутливістю і помірна за специфічністю.

*6.2 Результати Xpert Ultra для діагностики туберкульозу легень серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або з патологією легень на рентгенограмі органів грудної клітки, чи і з тим, і з іншим, порівняно з МРС*

В аналізі повідомлялося про результати чотирьох досліджень, в яких взяли участь 11 488 учасників. . У дослідження були включені М'янма, Південна Африка (проект TREATS) і Замбія (проект TREATS). Середній показник поширеності туберкульозу в цих країнах становив 2,8% (діапазон 1,6-6,7%).

Опосередкованість: популяції в цих дослідженнях поширеності відрізнялися від загальної популяції щодо попереднього тестування (наприклад, скринінг симптомів обмежувався кашлем протягом 14 днів або більше) та доступності результатів скринінгу симптомів і рентгенографії органів грудної клітки у більшості учасників, включених у дослідження. Оцінку доказових даних було знижено на один рівень через опосередкованість.

Неточність: у цьому аналізі брало участь відносно мало учасників, а довірчий інтервал (ДІ) 95% був широким. Показник ДІ 95% стосовно істинно позитивних та хибно негативних результатів може призвести до різних рішень, залежно від того, які межі передбачаються. Оцінку доказових даних було знижено на один рівень через неточність. В цілому якість доказів була визнана низькою для чутливості та помірною для специфічності.

*6.3. Два тести Xpert Ultra порівняно з одним для діагностики туберкульозу легень серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або з патологією легень на рентгенограмі органів грудної клітки, чи і з тим, і з іншим, порівняно з МРС.*

В аналізі повідомлялося про результати трьох досліджень, в яких взяли участь 5080 учасників. Серйозну стурбованість викликала опосередкованість наявних доказів. Це було пов'язано з тим, що більшість даних були отримані з М'янми, і результати не можуть бути застосовні до інших умов. Крім того, були висловлені дуже серйозні занепокоєння щодо неточності, оскільки аналіз базувався на даних лише для невеликої кількості осіб. ДІ 95% для двох методів аналізу Xpert Ultra та одного аналізу Xpert Ultra були широкими. В цілому якість доказів була визнана дуже низькою для чутливості та помірною для специфічності.

**Ефективність молекулярних методів аналізу**

**Таблиця 2.1.1. PICO 1.1: Яким є вплив Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати (наприклад, виліковність, смертність, час діагностики та час початку лікування)?**

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.2. PICO 1.2: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ у дорослих у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (учасники)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **ЛTБ, МРС у дорослих** | Se: 0,85 | 70 (10 409) | Висока | ІП: 21/ХН: 4 | ІП: 85/ХН: 15 | ІП: 255/ХН: 45 |
| Sp: 0,98 | 70 (26 828) | Висока | ІН: 965 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 693 / ХП: 7 |
| **ЛTБ, SS–, МРС у дорослих** | Se: 0,67 | 45 (2315) | Висока | ІП: 17/ХН: 8 | ІП: 67/ХН: 33 | ІП: 201/ХН: 99 |
| Sp: 0,98 | 45 (16 647) | Висока | ІН: 956 / ХП: 19 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 686 / ХП: 14 |
| **ЛTБ, ВІЛ+, МРС у дорослих** | Se: 0,81 | 14 (1159) | Висока | ІП: 20/ХН: 5 | ІП: 81/ХН: 19 | ІП: 243/ХН: 57 |
| Sp: 0,98 | 14 (3505) | Висока | ІН: 956 / ХП: 19 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 686 / ХП: 14 |
| **ЛTБ, ТБ в анамнезі, МРС у дорослих** | Se: 0,86 | 14 (2197) | Низькі | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 86/ХН: 14 | ІП: 258/ХН: 42 |
| Sp: 0,95 | 14 (2998) | Помірна | ІН: 924 / ХП: 51 | ІН: 853 / ХП: 47 | ІН: 664 / ХП: 36 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ВІЛ+: позитивний ВІЛ-статус; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.3. PICO 1.2: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих з легеневим ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **ЛTБ, Риф-ТБ у дорослих** | Se: 0,96 | 48 (1775) | Висока | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 144/ХН: 6 |
| Sp: 0,98 | 48 (6245) | Висока | ІН: 960 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 833 / ХП: 17 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.4. PICO 1.3: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (учасники)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **ЛTБ, МРС у дорослих** | Se: 0,90 | 6 (960) | Висока | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 90/ХН: 10 | ІП: 269/ХН: 31 |
| Sp: 0,96 | 6 (1694) | Висока | ІН: 932 / ХП: 43 | ІН: 860 / ХП: 40 | ІН: 669 / ХП: 31 |
| **ЛTБ, SS–, МРС у дорослих** | Se: 0,77 | 6 (378) | Висока | ІП: 19/ХН: 6 | ІП: 77/ХН: 23 | ІП: 231/ХН: 69 |
| Sp: 0,96 | 6 (1671) | Висока | ІН: 932 / ХП: 43 | ІН: 860 / ХП: 40 | ІН: 669 / ХП: 31 |
| **ЛTБ, ВІЛ+, МРС у дорослих** | Se: 0,88 | 2 (149) | Низькі | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 88/ХН: 12 | ІП: 265/ХН: 35 |
| Sp: 0,95 | 2 (430) | Висока | ІН: 923 / ХП: 52 | ІН: 852 / ХП: 48 | ІН: 663 / ХП: 37 |
| **ЛTБ, ТБ в анамнезі, МРС у дорослих** | Se: 0,84 | 4 (127) | Низькі | ІП: 21/ХН: 4 | ІП: 84/ХН: 16 | ІП: 251/ХН: 49 |
| Sp: 0,86 | 4 (475) | Низькі | ІН: 842 / ХП: 133 | ІН: 778 / ХП: 122 | ІН: 605 / ХП: 95 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ВІЛ+: позитивний ВІЛ-статус; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.5. PICO 1.3: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих з легеневим ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **ЛTБ, Риф-ТБ у дорослих** | Se: 0,94 | 5 (240) | Висока | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 94/ХН: 6 | ІП: 141/ХН: 9 |
| Sp: 0,99 | 5 (690) | Висока | ІН: 970 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 842 / ХП: 8 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний туберкульоз; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.6. PICO 2.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ у дітей порівняно з МРС та СРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **Мокротиння дітей, МРС** | Se: 0,65 | 23 (493) | Помірна | ІП: 6/ХН: 4 | ІП: 65/ХН: 35 | ІП: 129/ХН: 71 |
| Sp: 0,99 | 23 (6119) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **Мокротиння у дітей, СРС** | Se: 0,20 | 16 (1541) | Низькі | ІП: 2 / ХН:8 | ІП: 20/ХН: 80 | ІП: 40/ХН: 160 |
| Sp: 1,00 | 16 (2838) | Помірна | ІН: 990 / ХП: 0 | ІН: 900 / ХП: 0 | ІН: 800 / ХП: 0 |
| **SS–, мокротиння, МРС у дітей** | Se: 0,59 | 12 (184) | Низькі | ІП: 6/ХН: 4 | ІП: 59/ХН: 41 | ІП: 118/ХН: 82 |
| Sp: 0,99 | 12 (2934) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **ВІЛ+, мокротиння, МРС у дітей** | Se: 0,72 | 10 (88) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 72/ХН: 28 | ІП: 144/ХН: 56 |
| Sp: 0,99 | 10 (554) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **ША дітей, МРС** | Se: 0,73 | 14 (272) | Дуже низька | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 73 / ХН:27 | ІП: 146/ХН: 54 |
|  | Sp: 0,98 | 14 (3311) | Низькі | ІН: 971 / ХП: 19 | ІН: 883 / ХП: 17 | ІН: 785 / ХП: 15 |
| **ША дітей, СРС** | Se: 0,32 | 6 (461) | Дуже низька | ІП: 3/ХН: 7 | ІП: 32/ХН: 68 | ІП: 64/ХН: 136 |
|  | Sp: 0,99 | 6 (472) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **ВІЛ+, ША, МРС у дітей** | Se: 0,73 | 3 (50) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 146/ХН: 54 |
| Sp: 0,99 | 3 (584) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 891 / ХП: 9 | ІН: 792 / ХП: 8 |
| **НФА дітей, МРС** | Se: 0,46 | 4 (144) | Помірна | ІП: 5/ХН: 5 | ІП: 46/ХН: 54 | ІП: 92/ХН: 108 |
|  | Sp: 1,00 | 4 (981) | Висока | ІН: 990 / ХП: 0 | ІН: 900 / ХП: 0 | ІН: 800 / ХП: 0 |

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.7. PICO 2.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення резистентності до рифампіцину у дітей у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **Мокротиння дітей, Риф, МРС** | Se: 0,90 | 6 (20) | Дуже низька | ІП: 18/ХН: 2 | ІП: 90/ХН: 10 | ІП: 135/ХН: 15 |
| Sp: 0,98 | 6 (203) | Помірна | ІН: 960 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 833 / ХП: 17 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: резистентність до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.8. PICO 2.2: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ у дітей порівняно з МРС та СРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **Мокротиння дітей, МРС** | Se: 0,73 | 3 (136) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 146/ХН: 54 |
| Sp: 0,97 | 3 (551) | Висока | ІН: 960 / ХП: 30 | ІН: 873 / ХП: 27 | ІН: 776 / ХП: 24 |
| **Мокротиння у дітей, СРС** | Se: 0,24 | 3 (498) | Низькі | ІП: 2/ХН: 8 | ІП: 24/ХН: 76 | ІП: 48/ХН: 152 |
| Sp: 0,97 | 3 (255) | Низькі | ІН: 965 / ХП: 25 | ІН: 878 / ХП: 22 | ІН: 780 / ХП: 20 |
| **НФА дітей, МРС** | Se: 0,46 | 1 (35) | Дуже низька | ІП: 5/ХН: 5 | ІП: 46/ХН: 54 | ІП: 92/ХН: 108 |
| Sp: 0,98 | 1 (160) | Низькі | ІН: 970 / ХП: 20 | ІН: 882 / ХП: 18 | ІН: 784 / ХП: 16 |
| СРС: складений референс стандарт; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; НФА: аспірат носоглотки; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.9. PICO 3.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення позалегеневого ТБ у дорослих порівняно з МРС та СРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **СМР, МРС у дорослих** | Se: 0,70 | 28 (521) | Помірна | ІП: 18/ХН: 7 | ІП: 70/ХН: 30 | ІП: 141/ХН: 59 |
| Sp: 0,97 | 28 (2582) | Висока | ІН: 944 / ХП: 31 | ІН: 871 / ХП: 29 | ІН: 774 / ХП: 26 |
| **СМР, СРС у дорослих** | Se: 0,41 | 12 (774) | Низькі | ІП: 10/ХН: 15 | ІП: 41 / ХН:59 | ІП: 81/ХН: 119 |
| Sp: 0,99 | 12 (1123) | Помірна | ІН: 970 / ХП: 5 | ІН: 896 / ХП: 4 | ІН: 796 / ХП: 4 |
| **LNA, МРС у дорослих** | Se: 0,89 | 14 (627) | Помірна | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 89 / ХН:11 | ІП: 177/ХН: 23 |
| Sp: 0,86 | 14 (961) | Дуже низька | ІН: 839 / ХП: 136 | ІН: 774 / ХП:126 | ІН: 688 / ХП:112 |

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.10. PICO 3.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих з позалегеневим ТБ у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **Риф, МРС у дорослих** | Se: 0,96 | 23 (165) | Висока | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 144/ХН: 6 |
| Sp: 0,99 | 23 (919) | Висока | ІН: 969 / ХП: 11 | ІН: 890 / ХП: 10 | ІН: 841 / ХП: 9 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: резистентність до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.11. PICO 3.2: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ у дорослих порівняно з МРС та СРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 20%** |
| **СМР, МРС у дорослих** | Se: 0,87 | 4 (40) | Низькі | ІП: 22/ХН: 3 | ІП: 87/ХН: 13 | ІП: 174/ХН: 26 |
| Sp: 0,88 | 4 (143) | Низькі | ІН: 855 / ХП: 120 | ІН: 789 / ХП:111 | ІН: 702 / ХП: 98 |
| **LNA, МРС у дорослих** | Se: 0,78 | 1 (9) | Дуже низька | ІП: 20/ХН: 5 | ІП: 78/ХН: 22 | ІП: 156/ХН: 44 |
| Sp: 0,78 | 1 (64) | Дуже низька | ІН: 761 / ХП: 214 | ІН: 702 / ХП:198 | ІН: 624 / ХП: 176 |
| **LNA, СРС у дорослих** | Se: 0,70 | 1 (30) | Дуже низька | ІП: 17/ХН: 8 | ІП: 70/ХН: 22 | ІП: 156/ХН: 44 |
| Sp: 1,00 | 1 (43) | Низькі | ІН: 975 / ХП: 0 | ІН: 702 / ХП:198 | ІН: 624 / ХП: 176 |
| **LNB, МРС у дорослих** | Se: 0,90-1,00 | 2 (23) | Дуже низька | ІП: 23-25 / ХН: 0-2 | ІП: 90-100 / ХН: 0-10 | ІП: 180-200 / ХН: 0-20 |
| Sp: 0,38-0,87 | 2 (108) | Дуже низька | ІН: 371-848 /  ХП: 127-604 | ІН: 342-783 /  ХП: 117-558 | ІН: 304-696 /  ХП: 104-496 |
| **LNB, СРС у дорослих** | Se: 0,67 | 1 (22) | Дуже низька | ІП: 18/ХН: 7 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 146/ХН: 54 |
| Sp: 0,96 | 1 (57) | Дуже низька | ІН: 936 / ХП: 39 | ІН: 864 / ХП:36 | ІН: 768 / ХП: 32 |

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.12. PICO 3.2: Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих з позалегеневим ТБ у порівнянні з МРС та СРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| **Риф, МРС у дорослих** | Se: 0,97 | 3 (19) | Низькі | ІП: 19/ХН: 1 | ІП: 97/ХН: 3 | ІП: 145/ХН: 5 |
| Sp: 0,99 | 3 (84) | Помірна | ІН: 968 / ХП: 12 | ІН: 889 / ХП: 11 | ІН: 840 / ХП: 10 |
| СРС: складений референс стандарт; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: резистентність до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.13. PICO 4.1: Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення позалегеневого ТБ у дітей у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 5%** | **Поширеність 10%** |
| **СМР, МРС у дітей** | Se: 0,54 | 6 (28) | Дуже низька | ІП: 5/ХН: 5 | ІП: 27/ХН: 23 | ІП: 54/ХН: 46 |
| Sp: 0,94 | 6 (213) | Низькі | ІН: 929 / ХП: 61 | ІН: 891 / ХП: 59 | ІН: 844 / ХП: 56 |
| СМР: спинномозкова рідина; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.14. PICO 5.1: Повторний тест Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають початковий результат тесту Ultra, порівняно з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **Повторний тест Ultra для виявлення ЛТБ у дорослих з початковим результатом, МРС** | Se:  0,69-1,00 | 3 (15) | Дуже низька | ІП: 17-25 / ХН: 0-8 | ІП: 69-100 / ХН: 0-31 | ІП: 207-300 / ХН: 0-93 |
| Sp:  0,47-1,00 | 3 (25) | Дуже низька | ІН: 458-975 /  ХП: 0-571 | ІН: 423-900 / ХП: 0-477 | ІН: 329-700 /  ХП: 0-371 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.15. PICO 5.2: Більше одного Xpert MTB/RIF проти одного Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?** | | | | | | | | | | |
| **Пацієнт** | **Дослідження (осіб)** | **Точність тесту**  **(1 MTB/RIF)** | **Точність тесту**  **(>1 MTB/RIF)** | **Якість доказів** | **Поширеність 1%** | | **Поширеність 10%** | | **Поширеність 20%** | |
| **1**  **MTB/RIF** | **>1**  **MTB/RIF** | **1**  **MTB/RIF** | **>1**  **MTB/RIF** | **1**  **MTB/RIF** | **>1**  **MTB/RIF** |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у мокротинні дітей, МРС** | 5 (180) | Se: 0,46 | Se: 0,59 | Низькі | ІП: 5 ХН: 5 | ІП: 6 ХН: 4 | ІП: 46 ХН: 54 | ІП: 59 ХН: 41 | ІП: 92 ХН: 108 | ІП: 118 ХН: 82 |
| 5 (1939) | Sp: 1,00 | Sp: 0,99 | Висока | ІН: 989 ХП: 1 | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 899 ХП: 1 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 799 ХП: 1 | ІН: 792 ХП: 8 |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у ША дітей, МРС** | 1 (32) | Se: 0,09 | Se: 0,23 | Дуже низька | ІП: 1 ХН: 9 | ІП: 2 ХН: 8 | ІП: 9 ХН: 91 | ІП: 23 ХН: 77 | ІП: 19 ХН: 181 | ІП: 46 ХН: 154 |
| 1 (903) | Sp: 0,99 | Sp: 0,99 | Низькі | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 792 ХП: 8 | ІН: 792 ХП: 8 |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у НФА дітей, МРС** | 2 (91) | Se: 0,41 | Se: 0,54 | Дуже низька | ІП: 4 ХН: 6 | ІП: 5 ХН: 5 | ІП: 41 ХН: 59 | ІП: 54 ХН: 46 | ІП: 82 ХН: 118 | ІП: 108 ХН: 92 |
| 2 (614) | Sp: 0,99 | Sp: 0,98 | Помірна | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 970 ХП: 20 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 882 ХП: 18 | ІН: 792 ХП: 8 | ІН: 784 ХП: 16 |
| **1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення ЛТБ у калі дітей, МРС** | 1 (17) | Se: 0,25 | Se: 0,35 | Низькі | ІП: 3 ХН: 7 | ІП: 3 ХН: 7 | ІП: 25 ХН: 75 | ІП: 35 ХН: 65 | ІП: 50 ХН: 150 | ІП: 70 ХН: 130 |
| 1 (230) | Sp: 0,99 | Sp: 0,99 | Низькі | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 980 ХП: 10 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 891 ХП: 9 | ІН: 792 ХП: 8 | ІН: 792 ХП: 8 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ША: шлунковий аспірат; МРС: мікробіологічний референс стандарт; НФА: аспірат носоглотки; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.16. PICO 5.3: Більше одного тесту Xpert Ultra порівняно з одним Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?** | | | | | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Дослідження (осіб)** | **Точність тесту (1 Ultra)** | **Точність тесту (>1 Ultra)** | **Достовірність даних** | **Поширеність 1%** | | **Поширеність 10%** | | **Поширеність 20%** | |
| **1**  **Ultra** | **>1**  **Ultra** | **1**  **Ultra** | **>1**  **Ultra** | **1**  **Ultra** | **>1**  **Ultra** |
| 1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення ЛТБ у дітей, МРС | 1 (28) | Se: 0,64 | Se: 0,75 | Дуже низька | ІП: 6 ХН: 4 | ІП: 8 ХН: 2 | ІП: 64 ХН: 36 | ІП: 75 ХН: 25 | ІП: 128 ХН: 72 | ІП: 150 ХН: 50 |
| 1 (135) | Sp: 1,0 | Sp: 0,98 | Дуже низька | ІН: 990 ХП: 0 | ІН: 970 ХП: 20 | ІН: 900 ХП: 0 | ІН: 882 ХП: 18 | ІН: 800 ХП: 0 | ІН: 784 ХП: 16 |
| 1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення ЛТБ у НФА дітей, МРС | 1 (24) | Se: 0,38 | Se: 0,54 | Дуже низька | ІП: 4 ХН: 6 | ІП: 5 ХН: 5 | ІП: 38 ХН: 62 | ІП: 54 ХН: 46 | ІП: 76 ХН: 124 | ІП: 108 ХН: 92 |
| 1 (106) | Sp: 0,98 | Sp: 0,96 | Низькі | ІН: 970 ХП: 20 | ІН: 950 ХП: 40 | ІН: 882 ХП: 18 | ІН: 864 ХП: 36 | ІН: 784 ХП: 16 | ІН: 768 ХП: 32 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; НФА: аспірат носоглотки; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.17. PICO 6.1–6.2: Чи слід застосовувати лише Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми туберкульозу порівняно з МРС серед загальної популяції дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ або рентгенограми грудної клітки з патологіями легенів або обома?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 1%** | **Поширеність 3%** | **Поширеність 7%** |
| Xpert MTB/RIF у дорослих для виявлення ЛТБ, МРС | Se: 0,73 | 4 (867) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 22/ХН: 8 | ІП: 51/ХН: 19 |
| Sp: 0,99 | 4 (48 689) | Помірна | ІН: 980 / ХП: 10 | ІН: 960 / ХП: 10 | ІН: 921 / ХП: 9 |
| Xpert Ultra у дорослих для виявлення ЛТБ, МРС | Se: 0,68 | 4 (345) | Низькі | ІП: 7/ХН: 3 | ІП: 20/ХН: 10 | ІП: 48/ХН: 22 |
| Sp: 0,98 | 4 (12 025) | Помірна | ІН: 970 / ХП: 20 | ІН: 951 / ХП: 19 | ІН: 911 / ХП: 19 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.18. PICO 6.3: 2 тести Xpert Ultra порівняно з одним для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.** | | | | | | | | | | |
| **Пацієнт**  **популяції** | **Дослідження (осіб)** | **Точність тесту (>1 Ultra)** | **Точність тесту (1 Ultra)** | **Якість доказів** | **Поширеність 1%** | | **Поширеність 3%** | | **Поширеність 7%** | |
| **>1 Ultra** | **1 Ultra** | **>1 Ultra** | **1 Ultra** | **>1 Ultra** | **1 Ultra** |
| 1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення ЛТБ у дорослих з ЛТБ, МРС | 3 (187) | Se: 0,75 | Se: 0,64 | Дуже низька | ІП: 8  ХН: 2 | ІП: 6  ХН: 4 | ІП: 23  ХН: 7 | ІП: 19  ХН: 11 | ІП: 53  ХН: 17 | ІП: 45  ХН: 25 |
| 3 (4893) | Sp: 0,97 | Sp: 0,98 | Помірна | ІН: 960  ХП: 30 | ІН: 970  ХП: 20 | ІН: 941  ХП: 29 | ІН: 951  ХП: 19 | ІН: 902  ХП: 28 | ІН: 911  ХП: 19 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | | | | | |

Аналіз співвідношення витрати / ефективність

У цьому розділі йдеться про наступне додаткове питання:

*Якими є порівняльні витрати, доступність та співвідношення витрати / ефективність щодо впровадження тестів Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra?*

Було проведено систематичний огляд, основною метою якого стало проведення економічних оцінок молекулярних тестів для діагностики активної форми туберкульозу. Тести включали GeneXpert MTB/RIF (далі – Xpert MTB/RIF) і новий тест Xpert Ultra. Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних даних та подальшому розумінні витрат, співвідношення витрати / ефективність та доступності цих молекулярних тестів для діагностики ТБ. Було визначено двадцять вісім досліджень, які відповідали критеріям включення та розглядали одне з питань PICO. Досліджень щодо співвідношення витрати / ефективність тесту Xpert Ultra проведено не було. Більшість досліджень оцінювали Xpert MTB/RIF в амбулаторних умовах у країнах Африки; однак також були включені дослідження серед пацієнтів амбулаторій та госпіталізованих пацієнтів в інших країнах, таких як Бразилія, Китай, Німеччина, Спеціальний адміністративний регіон Гонконг (САР), Індія, ПАР та США.

У дослідженнях використовувалися різні підходи до моделювання, різні популяції та умови. Включені дослідження відрізнялися за вартістю, ефективністю та епідеміологічними параметрами, що ускладнює прямі порівняння між дослідженнями. Крім того, в різні дослідження відрізнялися тим, які параметри витрат, витрати на впровадження та подальші витрати були включені в ці дослідження.

Хоча багато досліджень продемонстрували, що Xpert MTB/RIF може бути економічно ефективним у діагностиці легеневого ТБ, ключові умови впровадження тесту мали значний вплив на економічну ефективність і повинні враховуватися при впровадженні цього тесту. Економічна ефективність Xpert MTB/RIF виявилася вищою серед певних груп населення: з вищим рівнем поширеності туберкульозу, серед ЛЖВ та серед тих, де рівень емпіричного лікування був низьким. На економічну ефективність Xpert MTB/RIF значною мірою впливають такі фактори, як розташування апаратів GeneXpert (тобто централізовані установи у порівнянні з децентралізованими), обсяг тесту, базовий рівень поширеності ТБ, рівень емпіричного лікування та втрата пацієнтів для подальшого спостереження до початку лікування.

Слід з обережністю підходити до узагальнення результатів аналізу витрати / ефективність та економічних оцінок у різних умовах. Необхідно враховувати місцеві умови та параметри впровадження, а місцеві дослідження щодо впровадження можуть бути корисними для оцінки можливого впливу на виявлення випадків, на довгострокові результати та співвідношення витрати / ефективність.

Існує значна кількість економічних доказів щодо впровадження та розширення використання Xpert MTB/RIF у різних умовах, особливо серед амбулаторних пацієнтів з ознаками та симптомами туберкульозу. Більшість цих досліджень показали, що Xpert MTB/RIF, ймовірно, буде економічно ефективним. Тим не менш, були деякі винятки, і було зрозуміло, що відмінності в підходах до впровадження та умовах можуть мати важливий вплив на співвідношення витрати / ефективність. У дослідженнях використовувався широкий спектр підходів до моделювання та аналізу, припущень, діагностичних алгоритмів та препаратів і компараторів. Вони також оцінювали різні умови проведення досліджень шляхом порівнянь між дослідженнями та узагальнення для інших складних умов.

Дослідження підкреслили, що при узагальненні результатів співвідношення витрати / ефективність для різних умов необхідно враховувати фактори впровадження та умови, в яких вони реалізуються. Важливими факторами, що визначають, чи може Xpert MTB/RIF бути ефективним у співвідношенні витрати / ефективність в будь-яких заданих умовах, включають поточний стандарт надання медичної допомоги, рівень емпіричного лікування, наявні заклади, де проводяться тестування, місце розташування Xpert MTB/RIF (централізовані або децентралізовані заклади), поширеність ТБ, кількість пацієнтів, втрата пацієнтів для подальшого спостереження до початку лікування та існуюча прив’язка до закладів, які надають допомогу. Інші важливі складові витрат включають, чи враховуються витрати на впровадження, пов’язані зі збільшенням проведення тестувань із застосуванням Xpert MTB/RIF, та чи включаються подальші витрати (наприклад, на лікування ТБ та MЛС-ТБ, антиретровірусну терапію та допомоги при ВІЛ).

*Вебдодаток 4.5: Систематичний огляд літератури стосовно економічних даних для молекулярних аналізів, призначених в якості первинних тестів діагностики легеневого та позалегеневого ТБ у дорослих та дітей.*

**Оцінка тестів з точки зору користувачів**

У цьому розділі розглядається наступне питання:

*Чи має впровадження Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra наслідки для доцільності, доступності, рівності пацієнтів та прав людини?*

Результати якісного дослідження свідчать про те, що учасники високо оцінюють здатність Xpert12 покращити діагностику ЛС-ТБ; вони також демонструють вплив на пацієнтів, якщо вони не можуть отримати доступ до тестування на тестування на лікарську стійкість за допомогою цієї технології. Вплив на повідомлення про випадки захворювання та цінність Xpert для виявлення більшої кількості захворювань на ТБ був менш чітким через широке розповсюдження клінічного лікування, тривалий час очікування результатів, а також труднощі з доцільністю та використанням Xpert.

Хоча доступ покращився, не всі, хто потребують цього, можуть отримати доступ до тестування із застосуванням Xpert. Простота лабораторних процедур не означає, що їх можна автоматично впроваджувати. Доцільність тестування із застосуванням Xpert залежить від готовності уряду забезпечити функціонування інфраструктури та стабільне електропостачання, постачання картриджів і функціонування лабораторних служб, інвестицій в експертизу для обробки (суперечливих) результатів, ефективних послуг з ремонту, наявності персоналу з можливостями моніторингу, функціонування системи транспортування зразків, стійких моделей фінансування та прозорих угод з донорами, а також простих діагностичних алгоритмів.

Що стосується прийнятності, хоча Xpert полегшив лабораторні роботи завдяки зручності та автоматизації, переважне використання Xpert у лабораторії може мати небажані наслідки для моніторингу лікування за допомогою мікроскопії та для повернення до мікроскопії, якщо інструменти GeneXpert стануть нефункціональними. Довіра лікарів-клініцистів до результатів Xpert відносно висока, проте проблеми з доцільністю та використанням означають, що лікарі-клініцисти іноді утримуються від замовлення тестів Xpert.

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

***Підсумок результатів***

1. Xpert не в змозі подолати нестачу взаємодії або брак потужностей в наданні загальних лабораторних послуг. Учасники високо оцінили можливість використання інших зразків, окрім мокротиння, але наявність апаратів GeneXpert, доступних у державному секторі, не обов’язково означає, що наявні можливості та потужності для взяття та використання цих зразків. Наприклад, послуги гістопатології та бактеріології в одній країні можуть бути роз'єднані, а відправлення зразка на гістопатологію у приватному секторі, наприклад, може означати, що зразок не повернеться до апарату GeneXpert у державному секторі.
2. Результати тесту Xpert Ultra – «сліди» ускладнюють прийняття рішень. Лабораторне та клінічне застосування результатів тесту – «сліди» рідко було однозначним. Учасники дослідження повідомляли про проблеми з отриманням другого свіжого зразка, коли пацієнти покидали заклад або перебували на лікуванні і не могли легко виділити мокротиння. Якщо повторні тести проводяться після отримання результатів «сліди», виникає плутанина, якщо другий тест має відмінний від першого результат (наприклад, негативний). Деякі керівники лабораторій не знають, про які результати звітувати, а від лікарів-клініцистів вимагається компетентність та досвід для проведення більш обширного обстеження пацієнтів, які отримали результати тесту – «сліди». Це спричиняє проблеми у периферійних умовах, і коли час проведення підтверджуючих тестів (наприклад, фенотипічного ТМЧ та LPA) уповільнює прийняття клінічних рішень.
3. Розбіжності в результатах повторних і підтверджувальних тестів можуть викликати плутанину навколо того, що слід вважати загальноприйнятим стандартом. Особливо це стосується випадків, коли якість зразка виявляється низькою. Розуміння та контекстуалізація суперечливих результатів вимагає постійного навчання, підвищення компетентності та досвіду.
4. Збирання ретельного анамнезу хворих на ТБ є рідкістю, і «раніше проліковані пацієнти» визначаються по-різному. Це має наслідки для отримання потенційно хибнопозитивних результатів, отриманих при тестуванні Xpert. Потрібні чіткі вказівки щодо того, як визначити раніше пролікованих пацієнтів, як обробляти їх результати тесту Xpert та як точно фіксувати результати у національних базах даних.
5. Нестача кваліфікованих консультантів та інформації, яка надається пацієнтам щодо діагностики, має негативні наслідки. Пацієнти можуть не бажати визнавати свій діагноз і вкладати час і гроші на відвідування клініки, подальші тести та лікування. Для продовження довгого процесу діагностики та лікування пацієнти потребують більш якісного консультування медичними працівниками; таке консультування повинно включати інформацію про діагностичну технологію та міркування щодо подальшого тестування.
6. Постійне недостатнє використання апаратів GeneXpert ускладнюється проблемами затримок через транспортування зразків, виходу з ладу модулів, нестачі картриджів або складними діагностичними алгоритмами. Наявність місцевих представників Cepheid є ключовим для ремонту. Однак велике навантаження та плинність кадрів у поєднанні з інфраструктурою та умовами навколишнього середовища все ще викликають часті виходи з ладу модулів, а ремонтні роботи можуть бути повільними або послуги вважатись недостатніми. Проблеми нестачі картриджів призводять до значних затримок та порушення робочих процесів, що призводить до недостатнього використання апаратів.
7. Діагностичні алгоритми, яких легко дотримуватися у конкретному закладі (наприклад, перевірити всіх осіб з підозрою на ТБ), є реалістичними і сприяють більш широкому використанню тестів, але ця простота залежить від вартості та постачання витратних матеріалів. Дефіцит картриджів або їх надмірна вартість можуть ускладнювати діагностичні

алгоритми, роблячи їх менш можливими для дотримання, і, отже, ще більше посилює проблему їх недостатнього використання. В Уганді критерії придатності тестування Xpert довелося тимчасово обмежити певними групами пацієнтів через нестачу картриджів, що ускладнило алгоритм.

8. Чинні донорські угоди з урядами щодо впровадження нових діагностичних технологій недостатньо прозорі для того, щоб громадянське суспільство могло забезпечити підзвітність та контроль за їх виконанням. Залучення громадянського суспільства до переговорів щодо угод та соціальних договорів на національному рівні та на рівні місцевих закладів може підвищити відповідальність та швидкість реагування урядів, що призведе до вдосконалення процесів впровадження та доступу до діагностики.

*Вебдодаток 4.6: Звіт про застосування Xpert з точки зору користувачів: результати якісного дослідження*.

Пріоритети наукових досліджень

* Оцінка впливу тестування Xpert Ultra на важливі для пацієнта результати (одужання, смертність, час діагностики та час початку лікування).
* Оцінка діагностичної точності Xpert Ultra при тестуванні на зразках шлункового аспірату чи калу для виявлення легеневого та позалегеневого туберкульозу у дітей.
* Оцінка комбінаторної переваги використання декількох типів зразків. Обмежені дані свідчать про те, що комбінація неінвазивних зразків є порівнянною з традиційними зразками шлункового аспірату або індукованими зразками мокротиння.
* Додаткові операційні та якісні дослідження для визначення найкращого підходу до збору менш інвазивних зразків.
* Дослідження впровадження методу відсмоктування для аспірату носоглотки, що підходить для застосування в умовах з низьким рівнем кваліфікації персоналу або з низьким рівнем ресурсів.
* Широкі операційні дослідження використання зразків калу в якості діагностичного зразка з точки зору інтеграції в звичайні діагностичні клінічні протоколи, визначення лабораторних протоколів, які успішно балансують між простотою виконання та діагностичною ефективністю, а також впливу дослідження калу на важливі для пацієнта результати. Брак якісних досліджень визначає переваги та прийнятність порівняльних діагностичних підходів для дітей та сімей.
* Визначення покращеного референс- стандарту, який би точно визначав захворювання на туберкульоз у дітей та в олігобацилярних зразках, оскільки чутливість усіх наявних методів діагностики є неоптимальною.
* Розробка нових інструментів, які правильно діагностують більшу частку випадків ТБ у дітей. В ідеалі, нові інструменти мають бути швидкими, доступними, здійсненними та прийнятними для дітей та їхніх батьків.
* Порівняння різних тестів, включаючи Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra, щоб визначити, які тести (або стратегії) дають вищу точність діагностики. Найкращим дизайном дослідження є такий, коли всі учасники отримують всі доступні діагностичні тести або випадковим чином призначаються для проходження певного тесту. Дослідження повинні включати дітей та ВІЛ-позитивних людей. У майбутніх дослідженнях слід врахувати занепокоєння, пов'язане з посівом як референс-стандартом, і розглянути шляхи подолання цього обмеження.
* Розробка швидких тестів для діагностики позалегеневого ТБ у місцях надання медичної допомоги. Дослідницькі групи повинні зосередитися на розробці діагностичних тестів і стратегій, які використовують легкодоступні клінічні зразки, такі як сеча, а не зразки, які потребують інвазивних процедур для збору.
* Операційні дослідження для забезпечення оптимального використання тестів у передбачуваних умовах.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Підсумковий огляд змін у керівництві 2013 року та оновленому керівництві 2020 року** | | |
| **Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення політики (2013) *(11)*** | **Молекулярні аналізи, призначені в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу та стійкості до рифампіцину у дорослих та дітей: інформаційний лист. Оновлення політики (2020) *(12)*** | **Зміни** |
| Використання Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих та дітей  1. Xpert MTB/RIF слід використовувати замість звичайної мікроскопії, посіву та ТМЧ в якості первинного діагностичного тесту у дорослих з підозрою на наявність МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ (сильна рекомендація, висока якість доказів).  2. Xpert MTB/RIF слід використовувати замість звичайної мікроскопії, посіву та ТМЧ в якості первинного діагностичного тесту у дітей в яких існує підозра на наявність МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ (сильна рекомендація, дуже низька якість доказів).  3. Xpert MTB/RIF може використовуватися замість звичайної мікроскопії та посіву в якості первинного діагностичного тесту у дорослих з підозрою на наявність ТБ (умовна рекомендація, що підтверджується ресурсами, висока якість доказів).  4. Xpert MTB/RIF може використовуватися замість звичайної мікроскопії та посіву в якості первинного діагностичного тесту у дітей з підозрою на наявність ТБ (умовна рекомендація, з урахуванням наявності ресурсів, дуже низька якість доказів).  5. Xpert MTB/RIF може використовуватися в якості подальшого тесту на мікроскопію у дорослих людей з підозрою на ТБ, але без ризику МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ, особливо коли необхідні подальші тестування зразків мазків з негативним результатом (умовна рекомендація, з урахуванням наявності ресурсів, висока якість доказів). | Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ  1. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати Xpert MTB/RIF в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та для виявлення стійкості до рифампіцину замість звичайної мікроскопії мазка/ посіву та ТМЧ (сильна рекомендація, висока якість доказів щодо точності тесту та помірна якість доказів щодо важливих для пацієнта результатів).  2. У дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ та без захворювання на ТБ в анамнезі (<5 років після закінчення лікування) або з віддаленим анамнезом лікування ТБ (>5 років з моменту закінчення лікування) слід використовувати Xpert Ultra в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину, а не мікроскопію мазка/посів (сильна рекомендація, висока якість доказів щодо точності тесту).  3. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ та захворюванням на ТБ в анамнезі із закінченням лікування протягом останніх 5 років, можна використовувати Xpert Ultra в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину замість мікроскопії мазка / посіву (умовна рекомендація, низька якість доказів щодо точності тесту).  4. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати Xpert MTB/RIF в якості первинного діагностичного тесту на ТБ замість мікроскопії мазка / посіву мокротиння (помірна якість доказів щодо точності тесту), шлункового аспірату (низька якість доказів щодо точності тесту), аспірату з носоглотки (помірна якість доказів щодо точності тесту) або зразків калу (низька якість доказів щодо точності тесту) (сильна рекомендація).  5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати Xpert Ultra в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ замість мікроскопії мазка / посіву мокротиння (низька якість доказів щодо точності тесту) та аспірату з носоглотки (дуже низька якість доказів щодо точності тесту) (сильна рекомендація). | 1. Сильна рекомендація щодо застосування Xpert MTB/RIF як первинного тесту на виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у всіх дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ.  2. Xpert Ultra рекомендується до застосування в якості первинного тесту на ТБ та стійкості до рифампіцину у всіх дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ.  3. У дітей рекомендоване застосування Xpert MTB/RIF поширюється на шлунковий аспірат, носоглотковий аспірат та кал. Застосування Xpert Ultra поширюється на аспірат з носоглотки. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення політики (2013) *(11)*** | **Молекулярні аналізи, призначені в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу та стійкості до рифампіцину у дорослих та дітей: інформаційний лист. Оновлення політики (2020) *(12)*** | **Зміни** |
| Використання Xpert MTB/RIF для діагностики позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих та дітей   1. Xpert MTB/RIF слід використовувати замість звичайної мікроскопії та посіву в якості первинного діагностичного тесту у зразках СМР у пацієнтів з підозрою на туберкульозний менінгіт (сильна рекомендація з огляду на терміновість швидкої діагностики, дуже низька якість доказів). 2. Xpert MTB/RIF може використовуватися в якості заміни звичайних тестів (в тому числі звичайної мікроскопії, посіву чи гістопатології) для тестування зразків, взятих не з дихальних шляхів (лімфатичні вузли та інші тканини) у пацієнтів з підозрою на позалегеневий ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). | Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ  1. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra слід застосовувати для аналізу зразків СМР в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт (сильна рекомендація, помірна якість доказів щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF, низька якість доказів для Xpert Ultra).  2. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ Xpert MTB/RIF може використовуватися для аналізу зразків аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини, синовіальної рідини або зразків сечі в якості первинного діагностичного тесту для відповідних форм позалегеневого ТБ (умовна рекомендація, помірна якість доказів щодо точності тесту для зразків плевральної рідини; низька для аспірату лімфатичних вузлів, шлунково, синовіальної рідини, сечі; дуже низька для біопсії перикарда, лімфатичних вузлів).  3. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого туберкульозу Xpert Ultra може застосовуватися для аналізу зразків аспірату та біопсії лімфатичних вузлів в якості первинного діагностичного тесту (умовна рекомендація, низька якість доказів).  4. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ слід застосовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для виявлення стійкості до рифампіцину замість посіву або ТМЧ (сильна рекомендація, висока якість доказів щодо точності тесту на Xpert MTB/RIF, низька якість доказів для Xpert Ultra).  5. У ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ, Xpert MTB/RIF може використовуватися для аналізу зразків крові в якості діагностичного тесту на дисемінований ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тесту). | 1. Підвищена якість доказів щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF при використанні на зразках СМР в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт.  2. Висока якість доказів щодо точності тесту для Xpert Ultra при використанні у СМР в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт.  3. Використання Xpert MTB/RIF для аналізу зразків аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини, синовіальної рідини або зразків сечі в якості первинного діагностичного тесту на відповідну форму позалегеневого ТБ.  4. Використання Xpert Ultra для аналізу зразків аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів в якості первинного діагностичного тесту на відповідну форму позалегеневого ТБ.  5. Використання Xpert Ultra для виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ.  6. Використання Xpert MTB/RIF у крові для діагностики дисемінованого ТБ. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення політики (2013) *(11)*** | **Молекулярні аналізи, призначені в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу та стійкості до рифампіцину у дорослих та дітей: інформаційний лист. Оновлення політики (2020) *(12)*** | **Зміни** |
|  | Повторне тестування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ  1. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають позитивні результати первинного тесту Xpert Ultra, повторне тестування з використанням Ultra застосовувати не можна (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тесту).  2. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом Xpert MTB/RIF при початковому тесті повторне тестування за допомогою Xpert MTB/RIF зразків мокротиння, шлункового соку, аспірату з носоглотки чи зразків калу не застосовується (умовна рекомендація, низька якість доказів щодо точності тесту у мокротинні і дуже низька для інших видів зразків).  3. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту 5% та більше та негативним результатом Xpert MTB/RIF при первинному тесті може застосовуватися повторне тестування за допомогою Xpert MTB/RIF (за результатами двох тестів) зразків мокротиння, шлункового соку, аспірату з носоглотки чи зразків калу (умовна рекомендація, низька якість доказів щодо точності тесту у мокротинні і дуже низька для інших видів зразків).  4. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом Xpert Ultra при первинному тесті, не можна застосовувати повторне тестування з Xpert Ultra у мокротинні або аспіраті з носоглотки (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тесту).  5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах зі ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту 5% або більше та негативним результатом Xpert Ultra при першому тестуванні, повторний один тест Xpert Ultra (загалом два тести) може використовуватися для аналізу зразків мокротиння та аспірату з носоглотки (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту). | 1. Не рекомендовано повторне застосування Xpert Ultra у дорослих з позитивним результатом первинного тесту Xpert Ultra.  2. Не рекомендовано повторне застосування Xpert MTB/RIF у дітей в умовах низького рівня поширеності захворюваності.  3. Рекомендовано повторне застосування Xpert MTB/RIF у дітей в умовах високого рівня поширеності захворюваності для аналізу зразків мокротиння, шлункового соку, аспірату з носоглотки та зразків калу.  4. Рекомендовано повторне застосування Xpert Ultra у дітей в умовах як низького, так і високого рівня поширеності захворюваності для аналізу зразків мокротиння та аспірату з носоглотки. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення політики (2013) *(11)*** | **Молекулярні аналізи, призначені в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу та стійкості до рифампіцину у дорослих та дітей: інформаційний лист. Оновлення політики (2020) *(12)*** | **Зміни** |
|  | Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra як початкові тести на ТБ легень у дорослих у загальній популяції, які мають ознаки та симптоми ТБ або рентгенограму органів грудної клітки з патологією легень, або і те, і інше   1. У дорослих із загальної популяції, які мають або ознаки чи симптоми ТБ, або рентгенограму органів грудної клітки з патологією легень, або і те, і інше, Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra можуть замінити посів як початковий тест на ТБ легень (умовна рекомендація, низька достовірність доказів щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF та помірна достовірність для Xpert Ultra).   2. У дорослих із загальної популяції, які мають або позитивний результат скринінгу на ТБ, або рентгенограму органів грудної клітки з патологією легень, або і те, і інше, один тест Xpert Ultra може бути використаний замість двох тестів Xpert Ultra як початковий тест на ТБ легень (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тесту). | Умовна рекомендація щодо використання Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для індивідуального ведення випадків у осіб з виявленими патологіями на рентгенограмі (але не в обстеженнях, що оцінюють тягар хвороби). |
| СМР: спинномозкова рідина; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ВІЛ: вірус імунодефіциту людини; MЛС-TБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; ТБ: туберкульоз. | | |

Тести Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx

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

Рекомендації

*Рекомендації щодо Truenat MTB, MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ*

|  |
| --- |
| 1. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на ТБ може використовуватися Truenat MTB або MTB Plus, а не мікроскопія мазка/посів. *(Умовна рекомендація, середня якість доказів щодо точності тесту)*  2. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу та позитивним результатом Truenat MTB або MTB Plus в якості первинного тесту на стійкість до рифампіцину може використовуватися Truenat MTB-RIF Dx, а не посів та фенотипічний ТМЧ: *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тесту)* |

Примітки

Щодо рекомендації 1: Рекомендація стосується пацієнтів, які мають негативний результат аналізу мазка. Щодо використання цих аналізів у ЛЖВ існує певна невизначеність. У пацієнтів, чий мазок виявився негативним, чутливість нижча, ніж у всіх інших пацієнтів. Непрямі дані про точність тесту у пацієнтів з негативними мазками (враховуючи відсутність даних про ЛЖВ для цієї версії Truenat) дали змогу екстраполювати цю рекомендацію на ЛЖВ. Однак визначеність даних щодо точності тесту необхідно зменшити для врахування додаткової опосередкованості. Якщо йдеться про дітей, то не було даних про оцінку точності тесту в різних зразках, і не було достатньо опосередкованих даних для екстраполяції на інші зразки, крім мокротиння. Ця рекомендація екстраполюється на дітей, у яких в якості зразка бралося мокротиння, хоча очікується, що аналізи у дітей будуть менш чутливими.

Щодо рекомендації 2: Truenat – це контрольний (двоетапний) тест на стійкість до рифампіцину. Отже, рекомендація щодо Truenat MTB-RIF Dx застосовується лише для пацієнтів з позитивними результатами Truenat MTB або MTB Plus.

**Описи тестів**

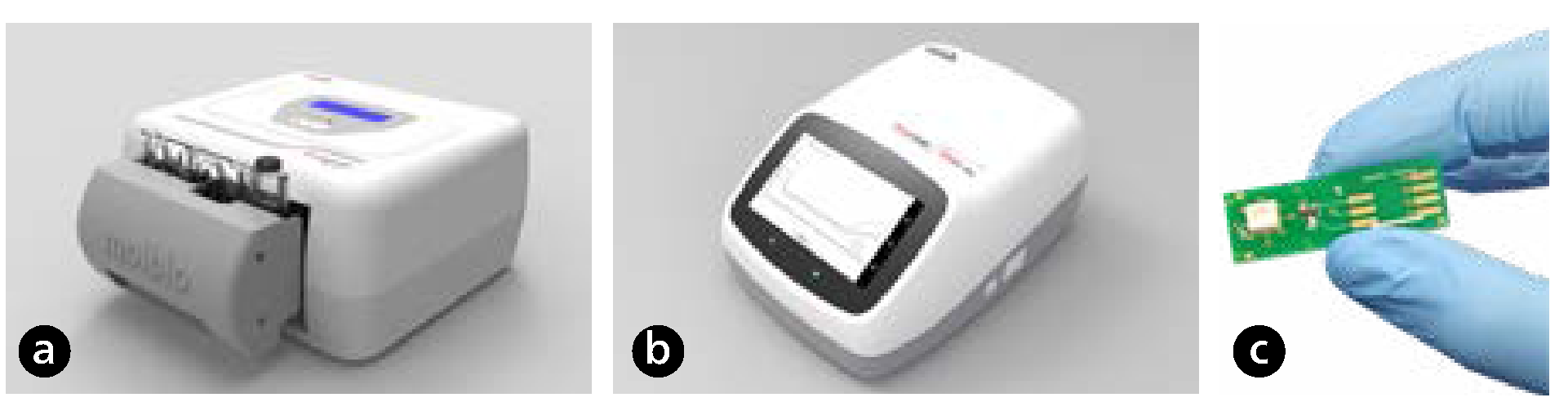
Нові молекулярні методи аналізу - тести Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx, розроблені в Індії, можуть використовуватися на тому ж рівні системи охорони здоров’я, що і Xpert MTB/RIF. Ця політика стосується наступних приладів та діагностичних тестів Molbio *(13):*

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

Тести Truenat MTB і MTB Plus та контрольний тест для виявлення стійкості до рифампіцину (Truenat MTB-RIF Dx) (Molbio Diagnostics, Індія) використовують мікро-ПЛР у реальному часі в реальному часі для виявлення *M. tuberculosis* та стійкості до рифампіцину у ДНК, виділеній зі зразка мокротиння пацієнта (Рис. 2.1.3). Для аналізів використовуються автоматизовані пристрої на батарейках для виділення, ампліфікації та підтвердження наявності специфічних локусів геномної ДНК, що дозволяє проводити швидку діагностику туберкульозної інфекції з мінімальною участю користувача. Ці пристрої призначені для експлуатації у периферійних лабораторіях з мінімальною інфраструктурою, а технічні працівники, які мають лише мінімальну підготовку, можуть легко проводити ці тести на регулярній основі у своїх закладах та повідомляти результати менше ніж за 1 годину. Більше того, за допомогою цих пристроїв ПЛР-тестування можна також проводити в польових умовах, на місці.

Якщо результат аналізу Truenat MTB позитивний, то користувач може потім взяти ще одну аліквоту виділеної ДНК і провести тест MTB-RIF Dx, щоб виявити наявність вибраних мутацій, пов’язаних із стійкістю до рифампіцину. Діагностична ефективність цих тестів раніше оцінювалася в центрах мікроскопії в Індії *(13)*, але для підтвердження ефективності аналізу необхідна більш детальна оцінка експлуатаційних характеристик та прийнятності технології в передбачуваних умовах використання.

**Рис. 2.1.3. Обладнання Molbio для проведення тестів Truenat MTB, MTB Plus і MTB-RIF Dx: (а) Інструмент Trueprep для підготовки зразків; (б) інструмент ПЛР у реальному часі Truelab Uno Dx для проведення тестів та (в) чип для ПЛР у реальному часі.**



ПЛР: полімеразна ланцюгова реакція.

**Обґрунтування та докази**

Докази про використання систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx були отримані в результаті багатоцентрових міжнародних оцінок в умовах передбачуваного використання.

Питання PICO були розроблені таким чином, щоб сформувати основу для пошуку, отримання та аналізу доказів.

**Інформаційний блок 2.1.2.**

**Питання та підпитання PICO**

PICO 1: Чи слід застосовувати Molbio Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx серед людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?

1.1 Яка діагностична точність Truenat MTB для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

1.2 Яка діагностична точність Truenat MTB Plus для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

1.3 Яка діагностична точність Truenat MTB-RIF Dx для діагностики резистентності до рифампіцину у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

Додаткові питання

1. Якими є порівняльні витрати, доступність та співвідношення витрати / ефективність щодо впровадження систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx?

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

Оціночне дослідження Truenat проводилося у 19 клінічних центрах (на базі кожного функціонує центр проведення мікроскопічних досліджень) та семи референс-лабораторіях у чотирьох країнах. Діагностичну точність аналізів оцінювали при їхньому проведенні у призначених для цього умовах (тобто в центрах проведення мікроскопічних досліджень) у порівнянні з результатами мікробіологічного аналізу (посіву) в якості референс стандарту. В рамках цієї оцінки ефективність тестів Truenat також порівнювалися з результатами Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra на тих самих зразках в референс лабораторіях.

Якість доказів оцінювалася послідовно за допомогою питань PICO і з використанням підходу GRADE, який дає загальну оцінку якості (або достовірності) доказів та основу для перетворення доказів у рекомендації. Якість доказів оцінюється як висока, середня, низька або дуже низька. Ці чотири категорії «означають градієнт довіри до оцінок» (*10*). У підході GRADE, навіть якщо дослідження точності діагностики мають мають обсерваційний дизайн, їм все одно присвоюється рівень доказів високої якості.

Щонайменше два автори оглядів незалежно один від одного провели оцінку якості досліджень діагностичної точності (QUADAS)-2. Будь-які незгоди були вирішені шляхом обговорення або консультацій з третім автором огляду.

Синтез даних був структурований за заздалегідь заданим списком питань PICO, що наводиться нижче. Деталі досліджень, включених до поточного аналізу, наведені у Вебдодатку 1.2 *«Тести*

*Truenat MTB, MTB Plus і MTB-RIF Dx».* Огляд результатів та даних щодо оцінки якості доказів доступний у Вебдодатку 2.2: *Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx.*

PICO 7: Чи слід застосовувати Molbio Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx серед людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які звертаються за медичною допомогою до закладів охорони здоров'я, в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?

*6.4. Яка діагностична точність Truenat MTB для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?*

Дані щодо використання методів аналізу Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих були отримані в ході багатоцентрового проспективного клінічного дослідження, проведеного FIND. Дослідження проводилося у 19 клінічних центрах (на базі кожного функціонує центр проведення мікроскопічних досліджень) та семи референс-лабораторій у чотирьох країнах. Метою було визначити діагностичну точність тестів Truenat при їхньому проведенні у призначених для цього умовах (тобто у центрах проведення мікроскопічних досліджень) у порівнянні з результатами мікробіологічного аналізу (посіву) в якості референс-стандарту. Ефективність тестів Truenat також порівнювалася при рівних умовах (на тих самих зразках) з Xpert або Ultra у референс-лабораторіях як частина цієї оцінки. Усі лабораторії використовували Xpert, за винятком лабораторій у Перу, які використовували тест Ultra. В результаті проведення аналізу Truenat MTB були представлені результати 1336 учасників. Серйозне занепокоєння висловлювалося з приводу неточності та неузгодженості доказів, пов’язаних з чутливістю. В цілому якість доказів була визнана низькою для чутливості, але високою для специфічності.

*6.5. Яка діагностична точність Truenat MTB Plus для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?*

Аналіз використання Truenat MTB Plus показав результати 1336 учасників. Були висловлені серйозні занепокоєння щодо неточності чутливості, що пов'язано з невеликою кількістю учасників, дані яких використовувались для аналізу. В цілому, якість доказів була оцінена як низька для чутливості і висока для специфічності.

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

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

*Вебдодаток 4.7: Звіт про діагностичну точність тестів Molbio Truenat на туберкульоз та стійкість до рифампіцину в умовах цільового використання.*

Ефективність молекулярних методів аналізу

**Таблиця 2.1.19. PICO 1: Яка діагностична точність Molbio Truenat MTB щодо виявлення легеневого ТБ у дорослих у порівнянні з МРС?**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| **Truenat MTB щодо виявлення ЛТБ, МРС** | Se: 0,73 | 1 (258) | Помірна | ІП: 18/ХН: 7 | ІП: 73/ХН: 27 | ІП: 220/ХН: 80 |
| Sp: 0,98 | 1 (1078) | Висока | ІН: 957 / ХП: 18 | ІН: 884 / ХП: 16 | ІН: 687 / ХП: 13 |
| **Truenat MTB щодо виявлення ЛТБ, у SS+, MЕСa** | Se: 0,92 | 1 (174) | Помірна | ІП: 23/ХН: 2 | ІП: 92/ХН: 8 | ІП: 276/ХН: 24 |
| **Truenat MTB щодо виявлення ЛТБ, у SS–, МРС** | Se: 0,39 | 1 (84) | Низька | ІП: 10/ХН: 15 | ІП: 39/ХН: 61 | ІП: 117/ХН: 183 |
| Sp: 0,98 | 1 (1078) | Висока | ІН: 955 / ХП: 20 | ІН: 881 / ХП: 19 | ІН: 685 / ХП: 15 |

ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс-стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; SS+: мазок мокротиння позитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

a Мета-аналіз на специфічність був неможливий через варіабельність даних.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.20. PICO 2: Яка діагностична точність Molbio Truenat MTB Plus щодо виявлення легеневого ТБ у дорослих у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість**  **доказів** | **Поширеність 2,5%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 30%** |
| Truenat MTB Plus щодо виявлення ЛТБ, МРС | Se: 0,80 | 1 (258) | Помірна | ІП: 20/ХН: 5 | ІП: 80/ХН: 20 | ІП: 239/ХН: 61 |
| Sp: 0,96 | 1 (1078) | Висока | ІН: 940 / ХП: 25 | ІН: 868 / ХП: 32 | ІН: 675 / ХП: 25 |
| Truenat MTB Plus щодо виявлення ЛТБ, у SS+ МРС | Sp: 0,96 | 1 (176) | Помірна | ІП: 24/ХН: 1 | ІП: 96/ХН: 4 | ІП: 288/ХН: 12 |
| Truenat MTB Plus щодо виявлення ЛТБ у SS–, МРС | Se: 0,46 | 1 (84) | Низька | ІП: 12/ХН: 13 | ІП: 47/ХН: 53 | ІП: 142/ХН: 158 |
| Sp: 0,97 | 1 (1078) | Висока | ІН: 940 / ХП: 35 | ІН: 868 / ХП: 32 | ІН: 675 / ХП: 25 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ЛТБ: легеневий ТБ; Se: чутливість; Sp: специфічність; SS–: мазок мокротиння негативний; SS+: мазок мокротиння позитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.21. PICO 3: Яка діагностична точність Molbio Truenat MTB RIF Dx щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих у порівнянні з МРС?** | | | | | | |
| **Популяція пацієнтів** | **Точність тесту** | **Дослідження (осіб)** | **Якість доказів** | **Поширеність 2%** | **Поширеність 10%** | **Поширеність 15%** |
| Truenat MTB-RIF Dx для Риф | Se: 0,84 | 1 (51) | Дуже низька | ІП: 17/ХН: 3 | ІП: 84/ХН: 16 | ІП: 126/ХН: 24 |
| Sp: 0,97 | 1 (258) | Помірна | ІН: 954 / ХП: 26 | ІН: 876 / ХП: 24 | ІН: 827 / ХП: 23 |
| ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; МРС: мікробіологічний референс стандарт; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф: резистентність до рифампіцину; Se: чутливість; Sp: специфічність; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | |

**Аналіз співвідношення витрати / ефективність**

У цьому розділі йдеться про наступне додаткове питання:

*Якими є порівняльні витрати, доступність та співвідношення витрати / ефективність щодо впровадження систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx?*

Було проведено систематичний огляд, основною метою якого стало проведення економічних оцінок молекулярних тестів для діагностики активної форми туберкульозу, включаючи новий тест Molbio Truenat MTB. Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних даних та подальшому розумінні витрат, співвідношення витрати / ефективність та доступності цих молекулярних тестів для діагностики ТБ.

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

Слід з обережністю підходити до узагальнення оцінок співвідношення витрати/ ефективність та економічної ефективності у різних умовах. Необхідно враховувати місцеві умови впровадження, а місцеві дослідження щодо впровадження можуть бути корисними для оцінки можливого впливу на виявлення випадків, довгострокові результати та співвідношення витрати / ефективність.

Детальніше про економічну доцільність застосування систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF див. у Вебдодатку 4.5: *Систематичний огляд літератури стосовно економічних доказів для молекулярних методів аналізу, призначених для первинної діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей.*

**Оцінка тестів з точки зору кінцевих користувачів**

У цьому розділі йдеться про наступне:

***Яким чином впровадження систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx може впливати на цінності пацієнта, можливість виконання, доступність тестування та рівність прав пацієнтів?***

Наявні результати якісних досліджень базувалися на даних, отриманих в результаті проведення тестів Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra, головним чином з точки зору пацієнтів та розробників політик *(див. розділ «Оцінка тестів з точки зору кінцевих користувачів, MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra», стор. 49 вище* Хоча здебільшого якісні докази щодо Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra були оцінені як застосовні до тестів Truenat, то при узагальненні висновків слід бути обережними, оскільки специфічні характеристики технології, тобто діагностична точність та використання в певних популяціях пацієнтів, можуть відрізнятися. Крім того, особливості ланцюга поставок та обслуговування, що стосуються персоналу/керівників програми, також можуть різнитись. Загалом, слід бути обережним під час узагальнення результатів у різних умовах. Дослідження з впровадження Truenat дозволило отримати інформацію з точки зору працівників лабораторій щодо використання тесту. Результати дослідження показали, що зазвичай для персоналу лабораторії цей тест був прийнятним та здійсненним, хоча деякі працівники відзначили, що тести є новими і складнішими для проведення у порівнянні з Xpert MTB/RIF.

Детальніше про якісну оцінку систем Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx див. у Вебдодатку 4.7: *Звіт про діагностичну точність тестів на туберкульоз та стійкість до рифампіцину Molbio Truenat в умовах цільового використання.*

**Пріоритет досліджень**

* Операційні дослідження для забезпечення оптимального використання тестів в умовах, для яких вони призначені.
* Оцінка діагностичної точності Truenat (MTB, MTB Plus та MTB-RIF) у конкретних групах пацієнтів, таких як ЛЖВ, колишні пацієнти з легеневим туберкульозом та позалегеневим туберкульозом у дорослих та дітей.

**Автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду**

З розвитком та впровадженням у країнах нових технологій швидке виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину стає все більш доступним. Однак з'явився також відносно високий тягар ізоніазид-резистентного туберкульозу, чутливого до рифампіцину, який часто не діагностується. За оцінками, у світі ізоніазид-резистентний туберкульоз, чутливий до рифампіцину, зустрічається у 13,1% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 9,9–16,9%) нових випадків та 17,4% (95% ДІ: 0,5-54,0%) раніше пролікованих випадків *(14).*

На ринку з’явився новий клас технологій, які можуть заповнити цю прогалину. Декілька виробників розробили автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду на високопродуктивних платформах для використання в лабораторіях. Тести, що належать до цього класу, дозволяють проводити тестування швидше та з меншими складнощами, ніж тести медикаментозної чутливості на основі фенотипічних культур (ТМЧ) та лінійні зонд-аналізи (LPA). Їхня перевага полягає в тому, що після етапу підготовки зразка вони значною мірою автоматизовані. Автоматизовані ТАНК помірної складності можуть використовуватися як початкові тести для виявлення туберкульозу та стійкості до обох протитуберкульозних препаратів першого ряду одночасно (рифампіцину та ізоніазиду). Вони забезпечують можливість швидкого надання точних результатів (що важливо для пацієнтів) та ефективності тестування, коли щодня потрібно проводити великі обсяги тестів (що важливо для програм). Отже, ці технології підходять для регіонів з високою щільністю населення та системами швидкого направлення зразків на тестування.

|  |
| --- |
| **Рекомендація** |
| У людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення легеневого туберкульозу, а також стійкості до рифампіцину та ізоніазиду, можуть використовуватися автоматизовані ТАНК помірної складності на зразках з дихальних шляхів, а не посів та фенотипічні ТМЧ.  *Умовна рекомендація, середня якість доказів щодо діагностичної точності)* |

Для цієї рекомендації слід врахувати кілька підгруп:

• Рекомендація базується на даних діагностичної точності на зразках з дихальних шляхів дорослих з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу.

* Рекомендація стосується людей, які живуть з ВІЛ (дослідження включали різну частку таких осіб); результати аналізу зразків з негативним мазком були переглянуті, але вони були доступні лише для виявлення туберкульозу, а не стійкості до рифампіцину та ізоніазиду, а дані, стратифіковані за ВІЛ-статусом, були недоступні.
* Рекомендація стосується підлітків та дітей, виведена на основі узагальнення даних дорослих; підвищена частота невизначених результатів може бути виявлена при олігобацилярному туберкульозі у дітей.
* Огляд не враховував екстраполяцію результату для використання у людей із позалегеневим туберкульозом та тестування на зразки, представлені не мокротинням, оскільки дані про діагностичну точність технології у класі зразків, представлених не мокротинням, були обмежені.

**Описи тестів**

Тест *Abbott Molecular* має два ТАНК для виявлення туберкульозу, один для виявлення мікобактерій туберкульозу (МБТ) (тест RealTime MTB), а також для виявлення стійкості як до рифампіцину, так і до ізоніазиду (RealTime MTB RIF/INH). Виявлення туберкульозу спрямоване як на генетичний елемент IS6110, так і на ген pab. Тест на стійкість до рифампіцину та ізоніазиду використовує вісім зондів з міткою барвником для виявлення варіантів на ділянці, що визначає стійкість до рифампіцину (RRDR) гена rpoB, та чотири зонди для виявлення стійкості до ізоніазидів, з двома зондами кожен для генів katG та inhA. Компанія повідомляє, що межа виявлення (МВ) становить 17 КУО/мл для аналізу MTB RealTime та 60 колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл для тесту RealTime RIF/INH (*14–16*). Тест проводиться на платформі m2000, m2000sp для автоматизованої екстракції ДНК та m2000rt для ПЛР у реальному часі.

**Рис. 2.1.4. (а) система m2000sp RealTime і (б) комплект реактивів RealTime MTB Amplification**



Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Abbott Molecular», © 2021. Усі права захищені.

*Becton Dickinson* (BD) пропонує мультиплексну ПЛР у режимі реального часу (BD MAX ™ MDR-TB) ТАНК для виявлення МТБ та стійкості як до рифампіцину, так і до ізоніазиду. Тест проводиться на платформі, яка використовує систему 5-колірного визначення *(14)*. Для виявлення МТБ тест

націлений на багатокопійні геномні елементи IS6110 та IS1081, а також на однокопійну геномну мішень. Щоб виявити стійкість до рифампіцину тест спрямований на кодони RRDR 507–533 номенклатури *Escherichia coli* (номенклатура 426–452 *Mtb*) гена *rpoB*; для виявлення стійкості до ізоніазиду тест націлений як на промоторну ділянку *inhA*, так і на кодон 315 гена *katG*. Повідомлена компанією межа виявлення становить 0,5 КУО/мл для виявлення МТБ та 6 КУО/мл для виявлення стійкості. Тест виконується на платформі BD MAX з автоматичною екстракцією ДНК та проведенням ПЛР у режимі реального часу.

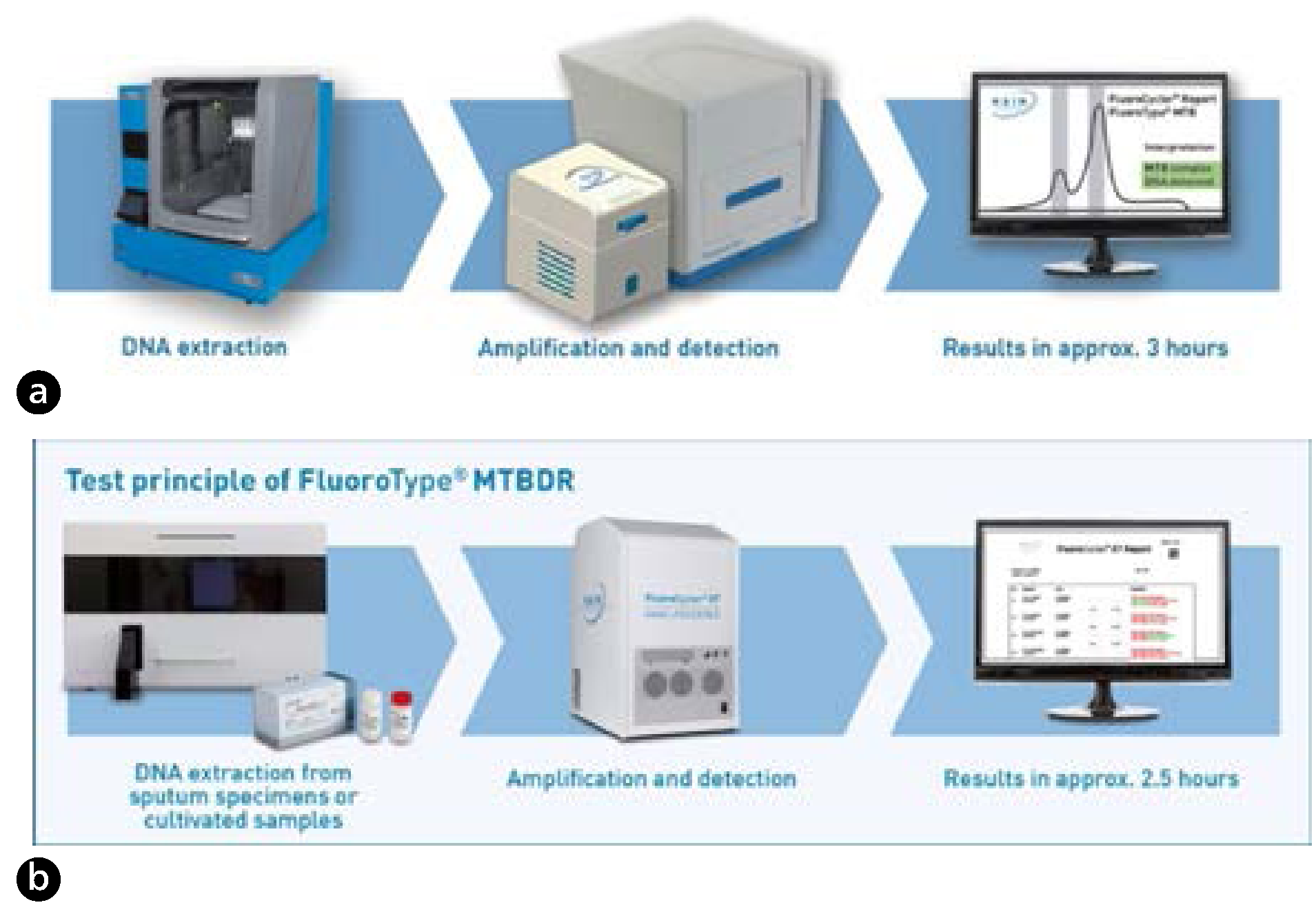
**Рис. 2.1.5. (a) система BD MAX™ та (b) картриджі BD MAX PCR**



Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Becton Dickinson», © 2021. Усі права захищені.

Компанія «Bruker-Hain Diagnostics» пропонує два ТАНК у режимі реального часу: FluoroType® MTB, який призначений для виявлення МТБ, і FluoroType MTBDR, який призначений для виявлення МТБ та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду. Ці платформи повністю незалежні від платформ MTBDR GenoType. Тест FluoroType MTBDR використовує асиметричну надлишкову ПЛР та зонди з / без освітлення. Гени-мішені – це гени *rpoB* для виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину, а також промотор *inhA* та ген *katG* для виявлення стійкості до ізоніазидів. МВ, про яку повідомила компанія, становить 15 КУО/мл для тесту FluoroType MTB та 20 КУО/мл для тесту FluoroType MTBDR (14, 17, 18). Для екстракції ДНК доступні ручні (FluoroLyse) та автоматизовані (GenoXtract) варіанти. Платформи, що використовуються для ампліфікації та виявлення, – це FluoroCycler® для аналізу MTB та FluoroCycler XT для аналізу MTBDR.

**Рис. 2.1.6. Принципи тесту (а) MTB FluoroType® та (b) MTBDR® FluoroType®**



Екстракція ДНК із зразків мокротиння або культивованих зразків

Результати доступні приблизно за 2,5 години

Результати доступні приблизно за 3 години

Екстракція ДНК

Принцип тесту FluroType®MTBDR

Ампліфікація та виявлення

Ампліфікація та виявлення

Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Bruker-Hain Diagnostics», © 2021. Усі права захищені.

Компанія «Roche Diagnostics» (Roche) пропонує два ТАНК: cobas ® MTB для виявлення *Mtb*, а також cobas® MTB-RIF/INH для виявлення медикаментозної резистентності (до рифампіцину та ізоніазиду) *(14)*. Тест cobas MTB виявляє як 16S рибосомну РНК (рРНК), так і гени esx як гени-мішені для виявлення *Mtb*. LoD, про який повідомила компанія для цього тесту, становив 7,6–8,8 КУО/мл. Резистентність до рифампіцину визначається на RRDR, а резистентність до ізоніазиду – із використанням ділянки промотору *inhA* та гена *katG*. Тести проводяться із використанням систем cobas 6800/8800, з автоматичною екстракцією ДНК та проведенням ПЛР у реальному часі.

**Рисунок 2.1.7. (a) система cobas® 6800 або 8800 та (b) контрольний набір cobas® MTB Positive**



Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Roche Diagnostics», © 2021. Усі права захищені.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.22. Геномні ділянки *мікобактерій (****Mycobacterium)***, на які спрямовані різні тести для виявлення туберкульозу, включені в оцінку** | | |
| **Тест** | **Мішень комплексу МТБ** | **Мультикопія** |
| Abbott RealTime MTB | *Pab,* IS*6110* | Так |
| BD MAX™ МЛС-ТБ | IS*6110,* IS*1081* | Так |
| Hain FluoroType® MTBDR | *rpoB* | Ні |
| Roche cobas® MTB | 16S рРНК, *esxJ, esxK, esxM, esxP, esxW* | Ні; 6 однокопійних мішеней |
| Комплекс MTБ: комплекс мікобактерій туберкульозу, рРНК: рибосомна рибонуклеїнова кислота; ТБ: туберкульоз. | | |

У класі помірної складності автоматизований тест – це тест, що пропонує (а) автоматизовану екстракцію ДНК, (б) автоматизовану підготовку ПЛР та (в) автоматизовану інтерпретацію результатів, без етапів піпетування або лише з одним кроком піпетування між етапами (а) та (в). Ці автоматизовані тести можуть вимагати початкового етапу обробки зразка вручну, перед перенесенням досліджуваного матеріалу в пробірку для обробки зразків.. Тести помірної складності вимагають наявності медичних лабораторій із заходами біобезпеки та спеціальним обладнанням; вони також потребують добре навченого, досвідченого і кваліфікованого лабораторного персоналу лабораторії для проведення тестувань та необхідного обслуговування обладнання.

**Обґрунтування та докази**

Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом ініціювала оновлення чинних настанов та запровадила систематичний огляд використання автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду у людей із ознаками та симптомами туберкульозу.

Три питання PICO були розроблені, щоб сформувати основу для пошуку, отримання та аналізу доказів:

1. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на респіраторних зразках у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення легеневого туберкульозу, та які його переваги порівняно з посівом?
2. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на респіраторних зразках зразках у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення стійкості до рифампіцину, та які його переваги порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?
3. Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на респіраторних зразках у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення стійкості до ізоніазиду, та які його переваги порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?

Було проведено комплексний пошук релевантних посилань у таких базах даних: PubMed, Embase, BIOSIS, Web of Science, LILACS та Cochrane. Пошук було обмежено періодом з січня 2009 р. до липня 2020 р. Також було здійснено пошук серед літературних джерел, включених до досліджень. Жодних обмежень щодо мови не було застосовано. Оскільки досліджень для обраних індексних тестів було мало, до компаній з діагностики зверталися для отримання звітів про їхні внутрішні дані перевірки. Дослідження також були включені з публічного запиту ВООЗ про надання даних. Культура мікобактерій використовувалась як референс-стандарт

для оцінки виявлення *МТБ*. Виявлення стійкості порівнювали з фенотипічним референс-стандартом ТМЧ та комбінованим референс-стандартом (який поєднує фенотипічного та генотипічного ТМЧ) у дослідженнях, де проводили обидва методи.

Двовимірні мета-аналізи випадкових ефектів були проведені за допомогою програмного забезпечення Stata, щоб отримати об’єднані оцінки чутливості та специфічності з 95% ДІ для стійкості до рифампіцину, стійкості до ізоніазидів та виявлення *МТБ.* За наявності лише обмеженої кількості досліджень проводився описовий аналіз.

Для мета-аналізу дослідження спочатку були проаналізовані окремо для кожного тесту. Потім дослідження з усіх тестів були використані для отримання об'єднаної оцінки для всіх технологій.

Щоб вирішити, чи об’єднання всіх тестів надасть значущі оціночні дані, перед їх застосуванням ГРН розробила та погодила різні критерії для об’єднання. Також дані оцінювались та візуалізувались за допомогою порівнянь тестів з Xpert® MTB/RIF або будь-яким іншим тестом, рекомендованим ВООЗ.

Дані для всіх індексних платформ об’єднуються лише для того, щоб дати відповіді на запитання PICO, якщо вони відповідали передумовам, наведеним у Таблиці 2.1.23 та виконували Умову 1 або Умову 2.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.23. Критерії об’єднання досліджень автоматизованих ТАНК помірної складності** | | |
| **Параметри** | **Чутливість** | **Специфічність** |
| Передумови | n ≥50 позитивних результатів посіву на туберкульоз | n ≥100 негативних результатів посіву на туберкульоз |
| Умова 1 (об’єднання на основі клінічних даних) | Об’єднана оцінка одного тесту лежить у межах ± 5% від загальної об’єднаної оцінки | Об’єднана оцінка одного тесту лежить у межах ± 2% від загальної об’єднаної оцінки |
| Умова 2 (об’єднання на основі статистичних даних) | Об’єднана оцінка одного тесту знаходиться у межах 95% ДІ від загальної об’єднаної оцінки  та  Об’єднана оцінка одного тесту знаходиться у межах ±10% від загальної об’єднаної оцінки | Об’єднана оцінка одного тесту знаходиться у межах 95% ДІ від загальної об’єднаної оцінки  та  Об’єднана оцінка одного тесту знаходиться у межах ±5% від загальної об’єднаної оцінки |

ДІ: довірчий інтервал; n:кількість; ТАНК: тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот; ТБ: туберкульоз.

Якість доказів об’єднаних досліджень оцінювали систематично за допомогою питань PICO з використанням підходу GRADE (Системи оцінки обґрунтованості наукових рекомендацій) *(10)*. Підхід GRADE пропонує загальну оцінку якості (або достовірності) даних і дає основу для перетворення даних у рекомендації; також, за такого підходу, навіть якщо дослідження діагностичної точності мають обсерваційний дизайн, їм все одно присвоюється рівень доказів високої якості.

Інструмент програмного забезпечення для розробки настанов GRADEpro (19) використовувався для створення підсумкових таблиць результатів. Якість доказів була оцінена як висока (не знижена), помірна (знижена на один рівень), низька (знижена на два рівні) або дуже низька

(знижена більш ніж на два рівні) на основі п’яти факторів: ризик упередженості, опосередкованості, невідповідності, неточності та інших міркувань. Якість (достовірність) доказів знижувалася на один рівень у разі виявлення серйозних проблем і на два рівні у разі виявлення дуже серйозних проблем в будь-якому з факторів, що використовуються для оцінки якості доказів.

Синтез даних був структурований за заздалегідь заданим списком з трьох питань PICO. Три вебдодатки13 надають додаткову інформацію, а саме:

* деталі досліджень, включених до поточного аналізу (Вебдодаток 1.3: Автоматизовані ТАНК помірної складності);
* підсумок результатів і деталі оцінки якості доказів (Вебдодаток 2.3: Автоматизовані ТАНК помірної складності); та
* стислий виклад рішень групи експертів ГРН (Вебдодаток 3.3: Автоматизовані ТАНК помірної складності).

PICO 1: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на респіраторних зразках у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення легеневого туберкульозу, та які його переваги порівняно з посівом?

Всього 13 852 зразків, що використовувались у 29 дослідженнях, стали джерелом даних для оцінки виявлення туберкульозу у результаті проведення 5 індексних тестів (Рис. 2.1.4). З цих 29 досліджень 12 було проведено із використанням тесту Abbott RealTime MTB, шість – за методом MTB FluoroType, чотири – на FluoroType MTBDR, п’ять – із використанням тесту BD MAX і два – із використанням тесту cobas MTB. Референс- стандартом для кожного з цих досліджень для виявлення ТБ була культура мікобактерій.

З 29 досліджень 16 (55%) мали високий або неясний ризик упередженості, оскільки в них тестувались зразки до включення в дослідження, використовували вибірку для зручності або не повідомляли про метод відбору учасників. Таким чином, докази були знижені на один рівень через ризик упередженості. В цілому якість даних була визнана помірною для чутливості та високою для специфічності.

**Рис. 2.1.8. Форест-діаграма включених досліджень, присвячених виявленню туберкульозу, з використанням посіву як референс стандарту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **ІП** | **ХП** | **ХН** | **ІН** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** |
| Berhanu 2018 | 44 | 6 | 12 | 175 | 0,79 [0,66, 0,88] | 0,97 [0,93, 0,99] |  |  |
| Chen 2015 | 126 | 2 | 0 | 392 | 1,00 [0,97, 1,00] | 0,99 [0,98, 1,00] |  |  |
| Ciesielczuk 2020 | 36 | 2 | 3 | 28 | 0,92 [0,79, 0,98] | 0,93 [0,78, 0,99] |  |  |
| Cobas 2020 | 391 | 6 | 21 | 326 | 0,95 [0,92, 0,97] | 0,98 [0,96, 0,99] |  |  |
| de Vos 2018 | 322 | 0 | 13 | 105 | 0,96 [0,93, 0,98] | 1,00 [0,97, 1,00] |  |  |
| de Vos 2020 | 231 | 9 | 21 | 196 | 0,92 [0,88, 0,95] | 0,96 [0,92, 0,98] |  |  |
| de Vos 2020-FT | 294 | 17 | 27 | 259 | 0,92 [0,88, 0,94] | 0,94 [0,90, 0,96] |  |  |
| de Vos 2020-FTMTBDR | 291 | 7 | 33 | 270 | 0,90 [0,86, 0,93] | 0,97 [0,95, 0,99] |  |  |
| Eigner2013 | 77 | 21 | 4 | 559 | 0,95 [0,88, 0,99] | 0,96 [0,95, 0,98] |  |  |
| Gene 2018 | 15 | 0 | 1 | 108 | 0,94 [0,70, 1,00] | 1,00 [0,97, 1,00] |  |  |
| Haasis 2018 | 64 | 1 | 6 | 271 | 0,91 [0,82, 0,97] | 1,00 [0,98, 1,00] |  |  |
| Hinic2017 | 13 | 3 | 1 | 181 | 0,93 [0,66, 1,00] | 0,98 [0,95, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2014 | 45 | 17 | 7 | 902 | 0,87 [0,74, 0,94] | 0,98 [0,97, 0,99] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2016 | 201 | 2 | 14 | 391 | 0,93 [0,89, 0,96] | 0,99 [0,98, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2016-FT | 196 | 0 | 19 | 393 | 0,91 [0,87, 0,95] | 1,00 [0,99, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2020 | 213 | 0 | 33 | 257 | 0,87 [0,82, 0,91] | 1,00 [0,99, 1,00] |  |  |
| Howlett 2020 | 96 | 8 | 22 | 299 | 0,81 [0,73, 0,88] | 0,97 [0,95, 0,99] |  |  |
| Luukinen 2020 | 22 | 0 | 0 | 131 | 1,00 [0,85, 1,00] | 1,00 [0,97, 1,00] |  |  |
| Obasanya 2017 | 62 | 91 | 8 | 135 | 0,89 [0,79, 0,95] | 0,60 [0,53, 0,66] |  |  |
| Paradis 2018 | 274 | 81 | 13 | 207 | 0,95 [0,92, 0,98] | 0,72 [0,66, 0,77] |  |  |
| Scott 2017 | 53 | 10 | 9 | 121 | 0,85 [0,74, 0,93] | 0,92 [0,86, 0,96] |  |  |
| Shah 2019 | 262 | 17 | 20 | 593 | 0,93 [0,89, 0,96] | 0,97 [0,96, 0,98] |  |  |
| Shaheed 2020 | 231 | 7 | 13 | 15 | 0,95 [0,91, 0,97] | 0,68 [0,45, 0,86] |  |  |
| Shaheed 2020-FTMTBDR | 209 | 0 | 38 | 23 | 0,85 [0,80, 0,89] | 1,00 [0,85, 1,00] |  |  |
| Tarn 2017 | 152 | 27 | 9 | 422 | 0,94 [0,90, 0,97] | 0,94 [0,91, 0,96] |  |  |
| Tang 2015 | 198 | 11 | 14 | 348 | 0,93 [0,89, 0,96] | 0,97 [0,95, 0,98] |  |  |
| Vinuesa2016 | 106 | 21 | 5 | 125 | 0,95 [0,90, 0,99] | 0,86 [0,79, 0,91] |  |  |
| Vinuesa2018 | 18 | 7 | 0 | 1384 | 1,00 [0,81, 1,00] | 0,99 [0,99, 1,00] |  |  |
| Wang 2016 | 159 | 15 | 0 | 81 | 1,00 [0,98, 1,00] | 0,84 [0,76, 0,91] |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ДІ: довірчий інтервал; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний. | | | | | | | | |

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

PICO 2: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на респіраторних зразках людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення стійкості до рифампіцину, та які його переваги порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?

Загалом 18 досліджень, в яких було використано 2874 зразків, надали дані для тестування на стійкість до рифампіцину з використанням автоматизованих NAAT помірної складності (Рис. 2.1.5). З цих 18 досліджень 9 було проведено із використанням тесту Abbott RealTime RIF/INH, три – за методом FluoroType MTBDR, чотири – за методом BD MAX і два – із використанням тесту cobas RIF/INH. Референс- стандартом для кожного з цих досліджень, метою яких було виявлення стійкості, був фенотипічний ТМЧ з використанням складеного референс-стандарту, що включав як фенотипічний ТМЧ, так і результати секвенування.

Вісім (44%) з 18 досліджень мали високий або невизначений ризик упередженості, оскільки не повідомлялось про метод відбору учасників або випробовувались зразки до включення до дослідження.

**Рис. 2.1.9. Форест-діаграма включених досліджень, присвячених виявленню стійкості до рифампіцину, з використанням фенотипічного ТМЧ як референс стандарту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **ІП** | **ХП** | **ХН** | **ІН** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** |
| Berhanu 2018 | 2 | 0 | 0 | 42 | 1,00 [0,16, 1,00] | 1,00 [0,92, 1,00] |  |  |
| Ciesielczuk 2020 | 0 | 1 | 0 | 33 | Оцінка відсутня | 0,97 [0,85, 1,00] |  |  |
| de Vos2020 | 115 | 14 | 11 | 367 | 0,91 [0,85, 0,96] | 0,96 [0,94, 0,98] |  |  |
| Haasis 2018 | 28 | 0 | 1 | 22 | 0,97 [0,82, 1,00] | 1,00 [0,85, 1,00] |  |  |
| Hillemann 2018 | 87 | 0 | 1 | 92 | 0,99 [0,94, 1,00] | 1,00 [0,96, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2020 | 3 | 3 | 0 | 163 | 1,00 [0,29, 1,00] | 0,98 [0,95, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2016 | 10 | 0 | 0 | 164 | 1,00 [0,69, 1,00] | 1,00 [0,98, 1,00] |  |  |
| Hofmann-Thiel 2018 | 109 | 3 | 10 | 185 | 0,92 [0,85, 0,96] | 0,98 [0,95, 1,00] |  |  |
| Howlett 2020 | 7 | 1 | 0 | 57 | 1,00 [0,59, 1,00] | 0,98 [0,91, 1,00] |  |  |
| Kostera 2016 | 91 | 0 | 5 | 120 | 0,95 [0,88, 0,98] | 1,00 [0,97, 1,00] |  |  |
| Kostera 2018 | 28 | 0 | **4** | 90 | 0,88 [0,71, 0,96] | 1,00 [0,96, 1,00] |  |  |
| Luukinen 2020 | 0 | 0 | 0 | 18 | Оцінка відсутня | 1,00 [0,81, 1,00] |  |  |
| Paradis 2018 | 30 | 3 | 0 | 206 | 1,00 [0,88, 1,00] | 0,99 [0,96, 1,00] |  |  |
| Scott 2020 | 6 | 0 | 0 | 79 | 1,00 [0,54, 1,00] | 1,00 [0,95, 1,00] |  |  |
| Shah 2019 | 9 | 11 | 1 | 211 | 0,90 [0,55, 1,00] | 0,95 [0,91, 0,98] |  |  |
| Shaheed 2020 | 75 | 3 | 1 | 132 | 0,99 [0,93, 1,00] | 0,98 [0,94, 1,00] |  |  |
| Shaheed 2020-FTMTBDR | 51 | 5 | 0 | 104 | 1,00 [0,93, 1,00] | 0,95 [0,90, 0,98] |  |  |
| Tam 2017 | 17 | 0 | 0 | 95 | 1,00 [0,80, 1,00] | 1,00 [0,96, 1,00] |  |  |

ДІ: довірчий інтервал; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Загальна чутливість щодо визначення стійкості до рифампіцину у цих 18 дослідженнях коливалась 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 – 98,9% (95% ДІ: 97,5-99,5%).

За можливості, при визначенні стійкості до рифампіцину були отримані результати генетичного секвенування (генотипічний ТМЧ) і було розроблено складений референс- стандарт, який поєднував результати фенотипічного та генотипічного ТМЧ. Для виявлення стійкості до рифампіцину точність діагностичного тесту за допомогою автоматизованого NAAT помірної складності була подібною для фенотипічного ТМЧ та складеного референс-стандарту.

PICO 3: Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності на респіраторних зразках у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення стійкості до ізоніазиду, та які його переваги порівняно з фенотипічним ТМЧ на основі посіву?

Загалом 18 досліджень, в яких було використано 1758 зразків, надали дані для тестування на стійкість до ізоніазиду з використанням автоматизованих NAAT (Рис. 2.1.6). З цих 18 досліджень дев'ять було проведено із використанням тесту Abbott RealTime RIF/INH, три – за методом FluoroType MTBDR, чотири – за методом BD MAX і два – із використанням тесту cobas MTB-RIF/INH. Референс-стандартом для кожного з цих досліджень, метою яких було виявлення стійкості, був фенотипічний ТМЧ та складений референс-стандарт що включав як фенотипічний ТМЧ, так і результати секвенування.

Вісім (44%) з 18 досліджень мали високий або невизначений ризик упередженості, оскільки не повідомлялося про відбір учасників або попередні випробування були зроблені на включених зразках.

**Рис. 2.1.10. Форест-діаграма включених досліджень, присвячених виявленню стійкості до ізоніазиду, з використанням фенотипічного ТМЧ як референс-стандарту**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **ІП** | **ХП** | **ХН** | **ІН** | **% стійких до РИФ** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** | **Чутливість (95 % ДІ)** | **Специфічність (95 % ДІ)** |
| **Haasis 2018** | **14** | **0** | **6** | **21** | **56,85** | **0,70 [0,46, 0,88]** | **1,00 [0,84, 1,00]** |  |  |
| **Hillemann 2018** | **77** | **0** | **7** | **92** | **48,89** | **0,92 [0,84, 0,97]** | **1,00 [0,96, 1,00]** |  |  |
| **Kostera 2016** | **83** | **7** | **11** | **116** | **44,44** | **0,88 [0,80, 0,94]** | **0,94 [0,89, 0,98]** |  |  |
| **Hofmann-Thiel 2018** | **163** | **1** | **18** | **129** | **38,76** | **0,90 [0,85, 0,94]** | **0,99 [0,96, 1,00]** |  |  |
| **Shaheed 2020-FTMTBDR** | **49** | **1** | **13** | **91** | **36,02** | **0,79 [0,67, 0,88]** | **0,99 [0,94, 1,00]** |  |  |
| **Shaheed 2020** | **78** | **1** | **13** | **116** | **31,88** | **0,86 [0,77, 0,92]** | **0,99 [0,95, 1,00]** |  |  |
| **Kostera 2018** | **28** | **5** | **4** | **85** | **26,23** | **0,88 [0,71, 0,96]** | **0,94 [0,88, 0,98]** |  |  |
| **de Vos 2020** | **163** | **5** | **19** | **323** | **24,85** | **0,90 [0,84, 0,94]** | **0,98 [0,96, 1,00]** |  |  |
| **Tam 2017** | **19** | **0** | **5** | **88** | **15,18** | **0,79 [0,58, 0,93]** | **1,00 [0,96, 1,00]** |  |  |
| **Howlett 2020** | **13** | **0** | **0** | **53** | **10,77** | **1,00 [0,75, 1,00]** | **1,00 [0,93, 1,00]** |  |  |
| **Scott 2020** | **4** | **2** | **1** | **78** | **7,06** | **0,80 [0,28, 0,99]** | **0,97 [0,91, 1,00]** |  |  |
| **Ciesielczuk 2020** | **2** | **0** | **0** | **32** | **5,88** | **1,00 [0,16, 1,00]** | **1,00 [0,89, 1,00]** |  |  |
| **Hofmann-Thiel 2016** | **16** | **0** | **2** | **160** | **5,75** | **0,89 [0,65, 0,99]** | **1,00 [0,98, 1,00]** |  |  |
| **Berhanu 2018** | **1** | **0** | **0** | **43** | **4,55** | **1,00 [0,03, 1,00]** | **1,00 [0,92, 1,00]** |  |  |
| **Shah 2019** | **22** | **0** | **5** | **205** | **4,31** | **0,81 [0,62, 0,94]** | **1,00 [0,98, 1,00]** |  |  |
| **Hofmann-Thiel 2020** | **7** | **1** | **5** | **152** | **1,79** | **0,58 [0,28, 0,85]** | **0,99 [0,96, 1,00]** |  |  |
| **Luukinen 2020** | **1** | **0** | **0** | **17** | **0,0** | **1,00 [0,03, 1,00]** | **1,00 [0,80, 1,00]** |  |  |
| **Paradis 2018** | **43** | **0** | **0** | **199** |  | **1,00 [0,92, 1,00]** | **1,00 [0,98, 1,00]** |  |  |

ДІ: довірчий інтервал; ТМЧ: тест медикаментозної чутливості; ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; РИФ: рифампіцин; ТБ: туберкульоз; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Загальна чутливість щодо стійкості до ізоніазиду у цих 18 дослідженнях коливалась 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%).

За можливості, при визначенні стійкості до ізоніазиду були отримані результати генетичного секвенування (генотипічний ТМЧ) і було розроблено складений референс- стандарт, який поєднував результати фенотипічного та генотипічного ТМЧ. Для виявлення стійкості до ізоніазиду точність діагностичного тесту фенотипічного ТМЧ була такою ж, як у складеному референс стандарті.

**Аналіз співвідношення витрати / ефективність**

Цей розділ відповідає на наступне додаткове питання:

Яка порівняльна вартість, доступність та співвідношення витрати / ефективність впровадження автоматизованих тестів ТАНК помірної складності?

Було проведено систематичний огляд, зосереджений на економічній оцінці автоматизованих ТАНК помірної складності. В чотирьох онлайн-базах даних (Embase, Medline, Web of Science та Scopus) було проведено пошук нових досліджень, опублікованих з 1 січня 2010 року по 17 вересня 2020 року. Цитування всіх статей, настанов та оглядів, що відповідали критеріям, було проаналізовано для пошуку додаткових досліджень. Також були проведені консультації з експертами та виробниками тестів для виявлення будь-яких додаткових неопублікованих досліджень/

Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних доказів та подальшому розумінні вартості, співвідношення витрати / ефективність та доступності автоматизованих ТАНК помірної складності.

Кілька комерційно доступних тестів були включені до категорії автоматизованих ТАНК помірної складності; однак не було виявлено жодного опублікованого дослідження, яке б оцінювало витрати чи співвідношення витрати / ефективність будь-якого з цих тестів, виявлено не було. Було виявлено одне неопубліковане дослідження, яке порівнювало наявні дані щодо двох технологій із класу автоматизованих ТАНК помірної складності, і дані цього дослідження описано нижче.

Неопубліковані дані були отримані у FIND через безпосереднє спілкування. У цьому дослідженні, присвяченому лише оцінці витрат, використовувалися дослідження часу та руху, в поєднанні з висхідним підходом на основі інгредієнтів для оцінки вартості одиничного тестування двох обраних технологій.14 Дослідження часу та руху проводилися в референс-лабораторії у Південній Африці. Було зроблено кілька важливих спрощувальних припущень, які можуть обмежити узагальнення результатів; наприклад, 50% лабораторних операцій, що займаються виявленням туберкульозу, мінімальна щоденна пропускна здатність, що становить 24 зразки або еквівалент одного запуску тесту BD MAX (24 тестування/запуск), витрати на устаткування, що становлять 100 000 доларів США для обох платформ щорічні витрати на технічне обслуговування - 5%, стандартна ставка дисконту - 3%, та 10 років очікуваного терміну корисного використання.

Додаткові пошуки у літературі, проведені для отримання економічних даних з використанням подібних платформ для хвороб, відмінних від туберкульозу, виявили три додаткові дослідження ВІЛ та вірусу гепатиту С (ВГС) з обмеженими даними про вартість: одне *(20)* з використанням Abbott RealTime HIV, і два – для виявлення ВГС (21, 22). Дані були обмежені інформацією про вартість за одиницю тестового набору і не можуть бути перераховані на вартість тест-системи для тестів, що розглядаються в цьому огляді.

*Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?*

Доступні витрати на одиничне тестування для двох автоматизованих ТАНК помірної складності становили від 18,52 дол. США (13,79–40,70 дол. США) до 15,37 дол. США (9,61–37,40 дол. США), при цьому в одному дослідженні повідомляється про нижчі витрати на комплект тестування та вищі операційні витрати, пов’язані з часом обробки результатів лабораторією. Витрати на обладнання були основним фактором, що вплинув на різницю в цінах, і вони будуть варіюватися в залежності від мережі лабораторій та їхньої діяльності. Якщо обладнання можна оптимально розмістити або використовувати як мультиплексне для забезпечення великого обсягу тестування, вартість одного тесту можна звести до мінімуму.

В односторонньому аналізі чутливості річні обсяги тестування коливалися від менш ніж 5000 тестів на рік до понад 25 000 тестів на рік. Витрати на проведення одного тесту значною мірою залежали від обсягу тестування, якщо на рік проводилося менше 5000 тестів; однак витрати на одиничні тести починають стабілізуватися, коли тестування досягає цифри 5000 - 10 000 на рік, а вище 10 000 тестів на рік оцінка вартості одиничного тесту була надійною. Коли обладнання можна мультиплексувати і використовувати на повну потужність, вартість .кожного тесту можна звести до мінімуму.

*Яка якість доказових даних про потреби у ресурсах (витрати)?*

Дані про вартість тесту не були опубліковані, проте передбачали накладні витрати, витрати на обладнання, утримання приміщень, персонал та витратні матеріали; однак повна оцінка якості дослідження була неможлива. Витрати на проведення тесту будуть змінюватися залежно від обсягу тестування та лабораторних операцій. Існує обмежена кількість доказів для оцінки значної варіативності між сайтами, країнами та підходами до впровадження.

*Співвідношення витрати / ефективність надає перевагу втручанню чи порівнянню?*

Не було виявлено жодних досліджень, в яких би оцінювалось співвідношення витрати / ефективність для будь-якого з автоматизованих ТАНК помірної складності, а екстраполяція була недоречною з огляду на відмінності в стандартах медичної допомоги, каскадах догляду та пов’язаних з цим витратах, операційних умовах, обсязі тестування та точності діагностики. Рекомендації щодо впровадження (наприклад, кваліфікаційні тести, лабораторна мережа та здатність програми швидко розпочинати лікування), швидше за все, вплинуть на вартість одного

14 Дані надано H Sohn і W Stevens, FIND (неопубліковані).

тестування та співвідношення витрати / ефективність. Економічне моделювання необхідне для різних умов, щоб зрозуміти діапазон профілів співвідношення витрати / ефективність автоматизованих ТАНК помірної складності та те, як вони, ймовірно, змінюватимуться за різних операційних критеріїв.

Додаткові відомості про синтез та аналіз економічних доказів наведено у Вебдодатку 4.9: *Систематичний огляд літератури стосовно економічних доказів для тестів ТАНК для виявлення ТБ та лікарськостійкого ТБ у дорослих та дітей.*

**Оцінка тестів з точки зору кінцевих користувачів**

Цей розділ дає відповіді на наступні запитання про оцінки з точки зору ключових інформантів щодо використання автоматизованих ТАНК помірної складності:

* Чи існує значна невизначеність або варіативність щодо того, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?
* Яким буде вплив на рівність доступу до послуг у сфері охорони здоров’я?
* Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?
* Чи можливо реалізувати втручання?

Оцінка користувачів цінності, доцільності, зручності та прийнятності діагностичних технологій є важливими при їх впровадженні. Якщо не враховувати думки персоналу лабораторії, лікарів-клініцистів, пацієнтів та персоналу програми боротьби з туберкульозом, може виникнути ризик того, що технології будуть недоступними для тих, для кого вони призначені, і недостатньо використовуваними.

Для вирішення питань, пов'язаних з точкою зору користувачів, було проведено наступне:

* З липня по листопад 2020 року було проведено систематичний огляд доказів щодо оцінки користувачів та їхнього досвіду використання ТАНК для виявлення туберкульозу та стійкості до протитуберкульозних препаратів (автоматизовані методи аналізу помірної та низької складності та методи аналізу високої складності на основі гібридизації).
* Всього в Індії, Молдові та Південній Африці з жовтня по листопад 2020 року було проведено 14 напівструктурованих опитувань лікарів-клініцистів, керівників програм, працівників лабораторій та захисників інтересів пацієнтів.

Висновки цих заходів обговорюються нижче.

***Систематичний огляд***

Всього було визначено 27 досліджень, які відповідали критеріям включення, з яких 21 було відібрано для включення в аналіз. Усі відібрані дослідження були опубліковані у період з 2012 до 2020 року. З 21 включених досліджень 18 проводились у країнах з високим тягарем туберкульозу: шість в Індії, чотири у Південній Африці, по два у Кенії та Уганді та по одному у Бразилії, Камбоджі, М’янмі та В’єтнамі. Одне дослідження охоплювало проекти в дев'яти країнах (Бангладеш, Камбоджа, Демократична Республіка Конго, Кенія, Малаві, Молдова, Мозамбік, Непал та Пакистан). Крім того, було одне дослідження, яке проводилося в Есватіні, одне – в Монголії та одне – в Непалі. Усі дослідження вивчали тест Xpert MTB/RIF, за винятком одного, яке вивчало тест Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra).

Короткий зміст основних характеристик досліджень, включених у цей огляд, представлено в таблицях характеристик дослідження у *Вебдодатку 4.10:* *ТАНК для виявлення туберкульозу та лікарськостійкого туберкульозу з точки зору користувачів: результати якісного синтезу доказів: систематичний огляд.*

***Інтерв’ю***

Метою опитування було зрозуміти досвід використання учасниками різних технологій (наприклад, ТАНК для виявлення туберкульозу та стійкості до лікарських препаратів) та їхній загальний досвід діагностики туберкульозу. Три країни – Індія, Молдова та Південна Африка – були відібрані на основі того, що вони входять до списку ВООЗ 30 країн з високим тягарем МЛС-ТБ *(1)*, а також того, що індексні тести певною мірою використовувалися в дослідницьких контекстах у цих країнах. Зважаючи на стислі часові рамки, учасники були цілеспрямовано відібрані, а контакт з ними здійснювався за принципом зручності через особисті контакти та колег.

Огляд учасників наведено у Таблиці 2.1.24. Щоб приховати особу учасників дослідження, вони були закодовані за країнами (Молдова [M], Індія [I] або Південна Африка [S]), професією (клініцист або лікар [M], особа, що захищає інтереси пацієнта/представник [R], персонал лабораторії [L] або співробітник програми [P]) та номером.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.1.24. Огляд учасників інтерв'ю з кінцевими користувачами** | | | |
|  | Молдова | Індія | ПАР |
| Лікар-клініцист або лікар | 1 | 1 | 1 |
| Особа, що захищає інтереси пацієнта/представник | 1 | 1 | 1 |
| Персонал лабораторії | 2a | 5a | 2 |
| Спеціалісти програми | 2a | 2 | 1 |
| a Учасники були опитані у групі. | | | |

Інтерв’ю проводили у Zoom, Skype або телефоном. Серед обговорюваних тем були наступні:

* сучасний підхід до діагностики ТБ, МЛС-ТБ та туберкульозу із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ), зокрема конкретні проблеми;
* досвід використання молекулярної діагностики туберкульозу та зокрема, індексних тестів, включаючи детальну інформацію про кроки, що здійснюються в процесі діагностики;
* досвід визначення відповідності критеріям та ініціювання лікування, виклики та переваги використання індексних тестів;
* загальна корисність індексних тестів;
* доцільність впровадження індексних тестів;
* потенційний вплив індексних тестів на рівність при отриманні послуг у сфері охорони здоров’я; і
* як потенційний вплив індексних тестів пов’язаний із поточним контекстом політик.

Було відзначено кілька важливих обмежень цього підходу. Було опитано лише кілька учасників з кожної країни. Через використання Zoom, Skype або телефону для опитувань було неможливо провести тріангуляцію даних інтерв'ю з іншими доказами, які зазвичай збираються за допомогою етнографічних підходів (наприклад, множинні (групові) інтерв’ю та неформальні бесіди на одному об’єкті, спостереження чи відвідування центрів). Крім того, лише деякі учасники мали особистий досвід роботи з одним або всіма індексними тестами, а ті учасники, які мали досвід роботи з тестами, використовували їх у дослідницьких умовах, а не в повсякденній практиці.

Більш детальна інформація про опитування наведена у*Вебдодатку 4.10: Оцінка з точки зору користувачів тестів ампліфікації нуклеїнової кислоти для виявлення туберкульозу та лікарської стійкості: дослідження в ході опитувань.*

***Висновки огляду та інтерв’ю***

Нижче наведені основні висновки систематичного огляду та проведених інтерв’ю. Там, де інформація взята з огляду, вказано рівень довіри до синтезу доказів якості (СДЯ); якщо інформацію отримано з інтерв’ю, вказується «інтерв’ю».

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

• Для пацієнтів в умовах з високим тягарем ТБ має значення:

– встановлення точного діагнозу та завершення діагностики (нарешті дізнатися "що зі мною не так");

– уникнення діагностичних затримок, оскільки вони посилюють наявні фінансові труднощі, а також емоційні та фізичні страждання, та викликають у пацієнтів почуття провини за те, що вони інфікують інших (особливо дітей);

– наявність доступних засобів (п; та

– зменшення витрат, пов’язаних з діагностикою (наприклад, витрати на проїзд, пропуски роботи), що є важливими результатами діагностики.

*СДЯ: помірна достовірність*

• Автоматизовані ТАНК помірної складності відповідають декільком виборам і цінностям, які мають клініцисти та персонал лабораторій, оскільки ці тести:

– швидші, ніж фенотипічний ТМЧ на основі посіву (подібно до тестів LPA або тестів на основі картриджів);

– мають перевагу через свою автоматизацію (на відміну від LPA);

– надають додаткову клінічно значущу інформацію про лікарську стійкість, таку як висока або низька стійкість (на відміну від поточного картриджа Xpert MTB/RIF).

*Інтерв’ю*

Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров’я?

* Різні фактори, наприклад, тривалі затримки з діагностикою, недостатнє використання можливостей діагностики, нестача засобів діагностики туберкульозу на нижчих рівнях та занадто багато обмежень щодо відповідності вимогам перешкоджають доступу до оперативного та точного обстеження та лікування, особливо для вразливих груп.

*СДЯ: висока достовірність*

* Персонал та керівники висловили стурбованість з приводу:

– сталості фінансування та обслуговування;

– конфлікту інтересів між донорами та виконавцями; та

– стратегічного та справедливого використання ресурсів, що негативно впливає на створення рівного доступу до діагностики на основі картриджів.

*СДЯ: висока достовірність*

• доступ до чіткої та зрозумілої інформації для пацієнтів з ТБ щодо того, які засоби діагностики туберкульозу доступні для них та того, як інтерпретувати результати, є життєво важливою складовою рівності, а відсутність такого доступу є серйозною перешкодою для пацієнтів.

*Інтерв’ю*

• Нові методи лікування повинні відповідати новим методам діагностики. Важливо покращити доступ до лікування на основі нових методів діагностики та покращити доступ до діагностики для нових методів лікування.

*Інтерв’ю*

• Швидкість, з якою змінюються настанови ВООЗ, не відповідає швидкості, з якою більшість національних програм можуть впроваджувати такі настанови. Це призводить до диференційованого доступу до нових методів діагностики та лікування ТБ:

– між країнами (тобто між тими, які можуть і тими, які не можуть оперативно реагувати на швидкозмінні умови діагностики туберкульозу); та

– всередині країн (тобто між пацієнтами, які можуть і не можуть дозволити собі послуги приватної системи охорони здоров'я, яка краще оснащена для швидкого впровадження нових методів діагностики та політик).

*Інтерв’ю*

• Існує ризик, що визначені проблеми з використанням ТАНК для виявлення туберкульозу та ЛС-TБ та накопичені затримки можуть поставити під сумнів додаткову цінність, визначену користувачами, що в кінцевому підсумку призведе до недостатнього використання. Ці проблеми також ускладнюють доступ до швидкого і точного тестування та лікування, особливо для вразливих груп.

*СДЯ: висока достовірність*

Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?

• Пацієнти можуть неохоче проходити тести на виявлення ТБ або МЛС-ТБ з наступних причин:

– стигма, пов’язана з МЛС-ТБ або перервою у лікуванні в минулому;

– страх побічних ефектів;

– нездатність до розпізнання симптомів;

– неможливість виділення мокротиння; та

– питання вартості, відстані та поїздок, пов’язані з (повторними) відвідуваннями клініки.

*СДЯ: висока достовірність*

• Медичні працівники можуть неохоче проводити тести на виявлення ТБ або МЛС-ТБ з наступних причин:

– стигма, пов’язана з туберкульозом, та наслідки для пацієнтів;

– страх захворіти на туберкульоз;

– побоювання з боку керівництва при перекласифікації пацієнтів, які вже отримують протитуберкульозну терапію, якщо виявиться, що вони були неправильно класифіковані;

– страх виникнення побічних ефектів через прийом лікарських препаратів у дітей; та

– поінформованість громади щодо проявів захворювань у дітей.

*СДЯ: висока достовірність*

• Щодо прийнятності автоматизованих ТАНК помірної складності:

– автоматизація цього класу технологій, що визнає велике навантаження на персонал лабораторії, покращує їхню прийнятність;

– з точки зору фізичного розміру платформи та того, як вона вписується в лабораторний простір та робочий процес, менший розмір може бути більшим прийнятним; і

– кількість зразків, що обробляються у системі, є прийнятною за умови, що платформа розміщена у лабораторії, яка отримує достатнє навантаження зразків для запуску системи.

*Інтерв’ю*

Чи можливо реалізувати втручання?

• Можливість впровадження усіх діагностичних технологій ставиться під сумнів якщо на кожному етапі процесу накопичуються затримки в діагностиці або спостерігається їх недостатнє використання (або і те, і інше), в основному через такі фактори системи охорони здоров'я, як:

– недотримання алгоритмів тестування, тестування на виявлення ТБ або МЛС-ТБ на пізніх стадіях, емпіричне лікування, хибнонегативні результати через збій технологій, великі обсяги зразків та нестача персоналу, погане або несвоєчасне транспортування зразків та якість зразків, погане або несвоєчасне інформування про результати, затримки з плануванням подальших візитів та викликом пацієнтів, а також непослідовна реєстрація результатів;

– відсутність достатніх ресурсів та обслуговування (наприклад, брак запасів; ненадійна логістика; брак фінансування, електроенергії, приміщень, кондиціонерів та контейнерів для мокротиння; запилене середовище; затримка або відсутність можливості ремонту на місці);

– неефективні або нечіткі робочі процеси та потоки пацієнтів (наприклад, неефективні організаційні процеси, погані зв’язки між провайдерами та незрозумілі механізми подальших дій щодо того, куди пацієнтам потрібно звертатися); та

– відсутність заснованих на даних та інклюзивних національних процесів впровадження.

*СДЯ: висока достовірність*

• Можливість впровадження автоматизованих ТАНК помірної складності також ускладнюється наступними факторами:

– можливість розмістити (та яким чином) у фізичному просторі лабораторії платформу (враховуючи розмір столу та вагу платформи) та виконання робочих процесів зі зразками;

– погано функціонуюча система транспортування зразків, що впливає на якість зразків; та

– необхідність забезпечити, щоб лікарі-клініцисти та персонал лабораторії мали час для ефективної комунікації щодо результатів діагностики, якщо платформа є централізованою, а також гарантувати, що місце розташування лабораторії – в центральному районі для прийому належної кількості зразків, щоб було доцільно запускати апарат.

*Інтерв’ю*

• Впровадження нової діагностики повинно супроводжуватися навчанням лікарів-клініцистів, що допоможе їм інтерпретувати результати нових молекулярних тестів та зрозуміти, як цю інформацію можна використовувати для швидкого та належного ведення пацієнтів. У минулому, з впровадженням тестів Xpert MTB/RIF, це було складним завданням.

*СДЯ: висока достовірність та інтерв’ю*

• Впровадження нової діагностики має супроводжуватися настановами та алгоритмами, які допомагають у комунікації лікарів-клініцистів та лабораторій між собою, щоб вони могли обговорювати суперечливі результати та інтерпретувати лабораторні результати в контексті наявності лікарських засобів, історії хвороби та прогресу пацієнта щодо поточного режиму лікування.

*Інтерв’ю*

**Рекомендації щодо впровадження**

Фактори, які слід враховувати при впровадженні автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду:

• місцеві епідеміологічні дані щодо поширеності стійкості до лікарських препаратів повинні визначати місцеві алгоритми тестування, в той час як такий показник як ймовірність захворювання до тестування важливий для клінічної інтерпретації результатів тесту;

* Витрати на проведення тестування залежать від таких параметрів, як кількість зразків у партії та необхідний час для персоналу; тому слід провести локальну оцінку витрат;
* тести низької, помірної та високої складності демонструють послідовне зростання вимог до технічної компетентності (кваліфікації та навичок) та часу персоналу, що впливає на планування та складання бюджету;
* при виборі постачальника послуг слід враховувати наявність, а також швидкість надання послуг місцевими службами підтримки та технічного обслуговування;
* акредитація лабораторії та відповідність надійній системі управління якістю (включно з відповідним контролем якості) є важливими для стабільної якості послуг та довіри до них;
* Необхідно проводити навчання як лабораторного, так і клінічного персоналу для забезпечення ефективного надання послуг та клінічного впливу;
* заохочується використання каналів комунікації для повідомлення результату тестування, для підвищення ефективності надання послуг та скорочення часу до початку лікування;
* автоматизовані ТАНК помірної складності вже можуть програмно використовуватися для діагностики інших захворювань, наприклад, важкого гострого респіраторного синдрому, спричиненого коронавірусом 2 (SARS-CoV2), ВІЛ та стійкості до антимікробних препаратів (AMП), що потенційно може полегшити впровадження тестування на туберкульоз на спільних платформах;
* для впровадження автоматизованих ТАНК помірної складності потрібні лабораторії з необхідною інфраструктурою, простором та ефективними системами перенаправлення зразків;
* хоча це автоматизовані тести, для налаштування тестів і виконання вимог до технічного обслуговування потрібен добре підготовлений кваліфікований персонал; і
* впровадження цих тестів має залежати від контексту, тобто враховувати питання доступу, особливо у віддалених районах, де менш централізовані технології, рекомендовані ВООЗ, можуть бути більш доречними.

**Пріоритети досліджень**

Пріоритети досліджень для автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та стійкості до рифампіцину та ізоніазиду:

* діагностична точність у конкретних популяціях пацієнтів (діти, люди, які живуть з ВІЛ, та пацієнти з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ) та в інших зразках, крім мокротиння;
* вплив діагностичних технологій на прийняття клінічних рішень та результати, важливі для пацієнтів (наприклад, видужання, смертність, час до встановлення діагнозу та час початку лікування) у всіх популяціях пацієнтів;
* вплив специфічних мутацій на результати лікування серед людей з ЛС-ТБ;
* використання, інтеграція та оптимізація діагностичних технологій у загальному ландшафті тестування та лікування, а також діагностичних шляхів та алгоритмів;
* економічні дослідження, що оцінюють витрати, співвідношення витрати / ефективність та економічну доцільність різних діагностичних технологій;
* якісні дослідження, що оцінюють рівність доступу, прийнятність, можливість впровадження та значення для кінцевого споживача різних діагностичних технологій;
* вплив результатів, що не підлягають застосуванню (невизначених, незрозумілих або недійсних) на точність діагностики та результати, важливі для пацієнтів;
* оперативні дослідження переваг та недоліків окремих технологій у межах класу автоматизованих ТАНК помірної складності;
* вплив застосування автоматизованих ТАНК помірної складності на посилення співпраці та інтеграції між програмами боротьби із захворюваннями; та
* потенційна корисність виявлення резистентності до *katG* для виявлення клонів МЛС-ТБ, які можуть бути пропущені, оскільки не містять мутації RRDR (наприклад, клон *Eswatini* MЛC-TБ, , який має як *katG S315T*, так і мутацію *rpoB I491F*, що не належить до RRDR).

**2.2. Початкові діагностичні тести для діагностики туберкульозу без виявлення стійкості до лікарських препаратів**

**Петльова ізотермічна ампліфікація**

Принцип дії комерційного молекулярного методу аналізу для виявлення комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (MTБ), для якого використовується набір LoopampTM (Eiken Chemical Company, Токіо, Японія), ґрунтується на реакції петльової ізотермічної ампліфікації (LAMP). TВ-LAMP - тест, який виконується вручну, для його проведення потрібно менше 1 години, а читати його результати можна неозброєним оком під УФ-світлом. Оскільки він потребує незначної кількості оснащення і є порівняно простим у використанні, TB-LAMP розглядається як швидкий діагностичний тест, який стане альтернативою мікроскопії мазка в умовах обмежених ресурсів. Методи LAMP використовувались для виявлення малярії та декількох забутих тропічних захворювань.

У 2012 році ВООЗ скликала ГРН з питань застосування TB-LAMP, визнавши, що це ручний молекулярний тест для виявлення туберкульозу, який може бути впроваджений у віддалених лабораторіях з належним чином підготовленими лаборантами. Переваги TB-LAMP полягають у тому, що він має відносно високу пропускну здатність, не потребує використання складних інструментів, а також має вимоги до біобезпеки, подібні до тих, що висуваються до мікроскопії мазка мокротиння. З 2012 року було проведено близько 20 додаткових досліджень у 17 країнах. У січні 2016 року ВООЗ скликала засідання ГРН для розгляду доказів, отриманих в результаті систематичного огляду та мета-аналізу даних, отриманих від окремих учасників цих досліджень.

|  |
| --- |
| **Рекомендації** |
| 1. TB-LAMP може використовуватися як замісний тест для мікроскопії мазка мокротиння для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами, що свідчать про наявність туберкульозу. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)*  2. TB-LAMP може використовуватися в якості подальшого тесту після мікроскопії мазка у дорослих людей із ознаками та симптомами, що свідчать про наявність легеневого ТБ, особливо коли необхідно додаткове тестування зразків негативного мазка мокротиння:  *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)* |
|  |
| **Примітки**  1. Ці рекомендації стосуються умов, за яких можна проводити звичайну мікроскопію мазка мокротиння. |

1. TB-LAMP не повинен використовуватися замість молекулярних швидких тестів, за допомогою яких виявляють ТБ та стійкість до рифампіцину, особливо серед популяцій, що схильні до МЛС-ТБ.
2. Тест має обмежену додаткову діагностичну цінність порівняно з мікроскопією мазка мокротиння для обстеження ЛЖВ, які мають ознаки та симптоми, характерні для ТБ.
3. Ці рекомендації стосуються лише застосування TB-LAMP для тестування зразків мокротиння у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про наявність легеневого ТБ.
4. Ці рекомендації екстраполюються на використання TB-LAMP у дітей, ґрунтуючись на узагальненні даних, отриманих у дорослих, визнаючи при цьому труднощі збору зразків мокротиння у дітей.

**Опис тесту**

Для реакції ампліфікації потрібні чотири типи праймерів, які є комплементарними до шести ділянок гена-мішені. За температури приблизно 65°С дволанцюгова ДНК знаходиться в стані динамічної рівноваги. Один з праймерів LAMP може ренатурувати комплементарну послідовність дволанцюгової ДНК-мішені, ініціюючи синтез ДНК з полімеразою; активність витіснення ланцюга потім витісняє і вивільняє одноланцюгову ДНК. Завдяки комплементарності 5’-кінцевого переднього внутрішнього праймера (відомого як FIP) і зворотного внутрішнього праймера (BIP) у сусідніх ділянках амплікону-мішені утворюються петлеподібні структури. Це дозволяє швидко формувати структури різного розміру, що складаються з почергових інвертованих повторів цільової послідовності на одному ланцюгу.

Додавання петльових праймерів, які містять послідовності, комплементарні до одноланцюгової петлі на 5´-кінці шпилькової структури, прискорює реакцію, забезпечуючи більшу кількість стартових точок для синтезу ДНК. За допомогою петльових праймерів можна досягти ампліфікації у 109–1010 разів протягом 15–30 хвилин. Версія TB-LAMP, яку ми оцінювали, включає петльові праймери, загалом шість праймерів, що зв'язуються з вісьмома ділянками. Ця вимога до однорідних послідовностей у кількох місцях зв'язування зберігає специфічність тесту навіть за відсутності зонда.

Метод LAMP відносно нечутливий до накопичення ДНК та побічних продуктів ДНК (солей пірофосфату, тому реакція триває до утворення великої кількості амплікону. Ця особливість дозволяє візуально виявити успішну ампліфікацію за допомогою дволанцюгових ДНК-зв'язуючих барвників, таких як SYBR зелений, шляхом виявлення помутніння, спричиненого осадженням пірофосфату магнію, або за допомогою неінгібіторного флуоресцентного реагенту, який гаситься у присутності двовалентних катіонів. На Рис. 2.2.1 показано кальцеїн, не погашений через засвоєння пірофосфатом двовалентних катіонів, що флуоресцують в УФ-світлі. Каламутний флуоресцентний продукт легко побачити неозброєним оком.

|  |  |
| --- | --- |
| Процедура проведення тесту має три основні етапи (Рис. 2.2.2):  1. Підготовка зразків – бактерії піддають термічній обробці для інактивації та лізису. Цей етап також включає екстракцію ДНК.  2. Ампліфікація – зразок поміщають в нагрівальний блок при температурі 67°C. За цієї температури фермент полімерази ампліфікує ДНК-мішень.  3. Візуалізація – у пробірці міститься дволанцюгова молекула, що зв’язує ДНК, яка флуоресціює під дією впливом ультрафіолетового світла, що означає, що виявлення може бути легко здійснено неозброєним оком. | **Рис. 2.2.1. Візуальне відображення результатів TB-LAMP в УФ-світлі** |
|  |
| LAMP: петльова ізотермічна ампліфікація; ТБ: туберкульоз; УФ: ультрафіолетове світло.  Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH», © 2021. Усі права захищені. |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Рис. 2.2.2. Опис послідовності дій при виконанні тесту TB-LAMP** | | | | | | | | | | | | |
|  | **Послідовність дій при виконанні тесту TB-LAMP** | | | | | | | | | | |  |
| **1. Передача зразків та лізис** | | | | | | | | | | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Зніміть ковпачок, щоб відкрити нагрівальну трубку з набору для екстракції ДНК Loopamp™ PURE. |  | Використовуйте піпетку-60 для повільного збору найбільш гнійної порції кожного зразка мокротиння. Потріть кінчиком піпетки по дну чашки, щоб уникнути утворення ниток. |  | Перенесіть 60 мкл мокротиння. |  | Повільно помістіть зразок у нагрівальну трубку. Повільно промийте кінчик один раз, щоб видалити мокротиння. |  | Змішайте вміст пробірки, струшуючи її. |  | Інкубуйте трубку в нагрівальному агрегаті HumaLoop T за температури 90°C протягом 5 хв. |
| **2. Екстракція ДНК за допомогою набору LoopampTM PURE** | | | | | | | | | | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Зніміть ковпачок адсорбентної трубки, але не викидайте його. |  | Накрутіть нагрівальну трубку на адсорбентну трубку. |  | Змішайте лізований зразок з порошком у пробірці для проведення адсорбції, ретельно струшуючи. |  | Струшуйте пробірку до отримання розчину молочного кольору. |  | Накрутіть ковпачок для ін’єкцій на іншу сторону пробірки для проведення адсорбції. |  | Екстрагуйте 30 мкл ДНК безпосередньо до реакційної пробірки, видавлюючи пробірку для проведення адсорбції. |
| **3. Петльова ізотермічна ампліфікація** | | | | |  |  |  | **4. Читання результату** | | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Інкубуйте пробірку догори дном впродовж 2 хвилин (скористайтеся таймером) за кімнатної температури, для відновлення реагентів у ковпачку. |  | Змішайте вміст пробірки, перевернувши її п’ять разів. |  | Струшуйте реакційну пробірку до тих пір, поки реакційна суміш не збереться на дні. |  | Інкубуйте реакційну пробірку за температури 67°С протягом 40 хв. у реакційному блоці. Реакція автоматично інактивується наступним етапом інкубації при 80°C протягом 5 хвилин.. |  | Вставте трубку у вимірювальний пристрій та увімкніть УФ-світло. |  | Позитивні результати світяться зеленим. |
|  |  |  |  | *Представлено візуалізовану послідовність дій. Завжди користуйтеся останніми версіями «Інструкції з використання».* | | | |
| LAMP: петльова ізотермічна ампліфікація; ТБ: туберкульоз.  Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH», © 2021. Усі права захищені. | | | | | | | | | | | | |

**Обґрунтування та докази**

Розглянуті докази та ці керівні настанови застосовуються лише до використання комерційного ручного тесту TB-LAMP. Відповідно до стандартів ВООЗ щодо оцінки доказів при формулюванні керівних настанов,застосовувався підхід GRADE. GRADE забезпечує структуровану основу для визначення якості доказів та надання інформації про силу рекомендацій, використовуючи питання PICO, погоджені ГРН. PICO посилається на наступні чотири елементи, які слід включити до питань, що регулюють систематичний пошук доказів: *популяція*, на яку спрямовано дію чи *інтервенцію* (у випадку систематичного огляду точності діагностичних тестів, P – це популяція, яка вивчається), *інтервенція* (I – індексний тест), *компаратор* (C – порівняльний тест або тести) та *результат* (O – це зазвичай чутливість та специфічність). Питання PICO для огляду наведено в Інформаційному блоці 2.2.1.

В огляд були включені всі проспективні дослідження, які оцінювали застосування TB-LAMP на зразках мокротиння дорослих з ознаками та симптомами, характерними для легеневого ТБ, які проводилися в умовах з помірним або високим тягарем ТБ. Було відібрано двадцять досліджень, включаючи всі дослідження, які безпосередньо проводилися FIND або фінансувалися через FIND після подання заявок. Учасники досліджень, яких не могли класифікувати як таких, що мають позитивний або негативний результат аналізу на ТБ на основі описаних нижче референс стандартів, були виключені. Для класифікації статусу ТБ використовували перелічені нижче референс-стандарти посіву мікобактерій. В дослідженнях, які відповідали критеріям відбору, проводили один або кілька посівів мокротиння у твердих середовищах (Левенштайн-Дженсен (Löwenstein–Jensen)) або у рідких середовищах, використовуючи пробірку з індикатором росту мікобактерій BACTEC™ (MGIT; Becton Dickinson, Franklin Lakes, США), або у рідких і твердих середовищах. Для врахування різної кількості посівів, проведених в ході досліджень, та різної кількості результатів посівів, доступних для учасників, для оцінки діагностичної точності були використані три ієрархічні референс-стандарти на основі посівів.

**Інформаційний блок 2.2.1.**

**Питання PICO, відповідь на які має надати ГРН**

1 Яка діагностична точність TB-LAMP для виявлення легеневого ТБ у дорослих, коли TB-LAMP використовується як тест, що замінює мікроскопію мазка мокротиння, порівняно з посівом в якості референс-стандарту? (Результати були стратифіковані за ВІЛ-статусом).

2. Яка діагностична точність TB-LAMP для виявлення легеневого ТБ у дорослих, коли TB-LAMP використовується в якості додаткового тесту після отримання негативного результату мікроскопії мазка мокротиння порівняно з посівом в якості референс-стандарту?

3. Яка різниця в діагностичній точності між TB-LAMP та тестом Xpert MTB/RIF (Cepheid, Саннівейл, США) для виявлення легеневого ТБ порівняно з посівом в якості референс-стандарту серед усіх дорослих?

4. Яка частка невизначених або недійсних результатів, коли TB-LAMP використовується для виявлення легеневого ТБ серед усіх дорослих та серед ВІЛ-позитивних дорослих?

Стандарт 1містив:

* ТБ: принаймні однин позитивний результат посіву на виявлення комплексу MTБ методом тестування на визначення виду.
* ТБ відсутній: на двох різних зразках мокротиння відсутні позитивні та є принаймні два негативні результати посівів.

Стандарт 2містив:

* ТБ: принаймні однин позитивний результат посіву на виявлення комплексу MTБ методом тестування на визначення виду.
* ТБ відсутній: На хоча б одному зразку мокротиння відсутні позитивні та є принаймні два негативні результати посівів.

Стандарт 3містив:

* ТБ: принаймні однин позитивний результат посіву на виявлення комплексу MTБ методом тестування на визначення виду.
* ТБ відсутній: Відсутні позитивні та є принаймні один негативний результат посівів.

Для всіх трьох стандартів існує очікуваний баланс між кількістю підтверджених діагнозів ТБ (найвищий для Стандарту 1 і найнижчий для Стандарту 3) та кількістю досліджень або учасників, включених в аналіз (найнижчий для Стандарту 1 і найвищий для Стандарту 3). Таким чином, при використанні Стандарту 1 ймовірність хибнонегативних результатів тесту є найвищою, а хибнопозитивних результатів тесту - найнижчою. Крім того, при використанні Стандарту 1 очікується, що кількість включених досліджень і учасників дослідження буде найнижчою, оскільки він виключає дослідження, в яких проводився тільки один посів, і учасників дослідження, для яких був отриманий тільки один негативний результат через забруднення посіву; на відміну від цього, при використанні Стандарту 3 кількість досліджень і учасників дослідження буде найвищою.

З 4760 дорослих, які відповідали вимогам до включення в аналіз, 1810 учасників (38%) у семи дослідженнях відповідали стандарту 1, 3110 учасників (65%) у 10 дослідженнях відповідали стандарту 2 і 4596 учасників (97%) у 13 дослідженнях відповідали стандарту 3 (табл. 2.2.1).

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 2.2.1. TB-LAMP в якості заміни тесту мікроскопії мазка: оцінки об’єднаної чутливості та специфічності** | | | |
|  | **Референс стандартa** | **Об’єднана чутливістьб** | **Об’єднана специфічністьб** |
| **Заміна мікроскопії мазка мокротиння** | Стандарт 1 | 77,7 (71,2-83,0) | 98,1 (95,7-99,2) |
| Стандарт 2 | 76,0 (69,9-81,2) | 98,0 (96,0-99,0) |
| Стандарт 3 | 80,3 (70,3-87,5) | 97,7 (96,1-98,7) |
| **Заміна мікроскопії мазка для ЛЖВ** | Стандарт 1 | н/з | н/з |
| Стандарт 2 | 63,8 (49,0-76,4) | 98,8 (85,1-99,9) |
| Стандарт 3 | 73,4 (51,9-87,6) | 95,0 (64,0-99,5) |
| **Додатковий тест для осіб з негативним результатом мікроскопії мазка мокротиння в** | Стандарт 1 | 42,1 (30,0-55,3) | 98,4 (95,9-99,4) |
| Стандарт 2 | 42,2 (27,9-57,9) | 98,0 (96,0-99,0) |
| Стандарт 3 | 40,3 (27,9-54,0) | 97,7 (96,1-98,6) |
| **Порівняно з Xpert MTB/RIF** | Стандарт 1 | 81,1 (70,6-88,5) | 98,2 (95,9-99,2) |
| Стандарт 2 | 80,4 (73,4-85,9) | 97,4 (94,9-98,7) |
| Стандарт 3 | 84,0 (75,6-90,0) | 97,2 (94,4-98,6) |

LAMP: петльова ізотермічна ампліфікація; н/з: не застосовується; ЛЖВ: люди, які живуть з вірусом імунодефіциту людини;

SSM: мікроскопія мазка мокротиння; ТБ: туберкульоз.

a Всі референс стандарти класифікують хворих на ТБ наступним чином: якщо у ≥1 позитивному результаті посіву було підтверджено наявність *M. tuberculosis* методом тестування тестування на визначення виду.

Щоб віднести пацієнта до осіб без підтвердженого захворювання на туберкульоз, у нього не повинно бути позитивних та (i) принаймні два негативних результати посівів на двох різних зразках мокротиння (Стандарт 1), (ii) щонайменше двох негативних результатів посівів на одних і тих же зразках мокротиння (Стандарт 2) або (iii) принаймні один негативний результат посіву (Стандарт 3).

б Значення – це відсотки (95% довірчі інтервали).

Деталі досліджень, включених до поточного аналізу, наведені у Вебдодатку 1.4: *TB-LAMP*.

Огляд результатів та даних щодо оцінки якості доказів доступний у Вебдодатку 2.4**:** *TB-LAMP*.

Аналіз співвідношення витрати / ефективність

Для аналізу витрат було проведено аналіз мікровитрат за принципом «знизу вгору» – метою було визначити, виміряти та оцінити всі ресурси, що мають значення для проведення TB-LAMP та Xpert MTB/RIF як рутинних діагностичних тестів у периферійних лабораторіях Малаві та В’єтнаму. Дві стратегії TB-LAMP (використання в якості заміни мікроскопії мазка мокротиння і в якості додаткового тесту до мікроскопії мазка мокротиння для подальшого дослідження у пацієнтів з негативним результатом) порівнювалися з базовим алгоритмом, який передбачає проведення мікроскопії мазка мокротиння з подальшим клінічним діагностуванням у пацієнтів з негативним результатом мікроскопії.

Середньозважена вартість одного тесту TB-LAMP становила 13,78–16,22 дол. США, а для тесту Xpert MTB/RIF – 19,17–28,34 дол. США, коли ці тести використовувались в якості рутинних діагностичних тестів в усіх лабораторіях периферійного рівня в обох країнах. Витрати першого року, необхідні для впровадження в периферійних лабораторіях, із середнім навантаженням

(10–15 тестів мікроскопії мазка мокротиння на день) у В’єтнамі, становили 26 917 доларів США для TB-LAMP та 43 325 доларів США для Xpert MTB/RIF. Ці витрати були приблизно на 3000 доларів США нижчі у Малаві через нижчі операційні витрати’ та витрати на персонал. Крім того, TB-LAMP виявився значно дешевшим тестом, на який було витрачено 9,33% бюджету на боротьбу з ТБ у 2014 році в Малаві та 17,2% у В'єтнамі; для порівняння: впровадження Xpert MTB/RIF становило 18% бюджету на боротьбу з ТБ у Малаві та 37% у В’єтнамі. В ході аналізу співвідношення витрати / ефективність обидва сценарії TB-LAMP покращили рівень виявлення випадків захворювання, , і обидві стратегії були економічно ефективними порівняно з пороговими рівнями готовності платити, встановленими ВООЗ.

Результати аналізу співвідношення витрати / ефективність свідчать про те, що TB-LAMP є потенційно ефективною альтернативою базовому випадку мікроскопії мазка мокротиння та клінічної діагностики в умовах, коли аналіз Xpert MTB/RIF не може бути впроваджений через вимоги до інфраструктури, включаючи безперервне електропостачання. Однак враховуючи нездатність TB-LAMP виявити рифампіцин-резистентний туберкульоз (Риф-ТБ) та його неоптимальну чутливість до виявлення ТБ серед ЛЖВ, національні розробники політики повинні ретельно оцінити операційну доцільність і вартість цієї технології, перш ніж впроваджувати її в практику.

### Рекомендації щодо впровадження

Систематичний огляд підтримує використання TB-LAMP в якості тесту що замінює мікроскопію мазка для діагностики легеневого ТБ у країнах з помірним або високим тягарем туберкульозу. Однак тест Xpert MTB/RIF повинен залишатися кращим діагностичним тестом для всіх осіб з підозрою на ТБ за умови наявності достатніх ресурсів та інфраструктури для підтримки його проведення, враховуючи доказову базу, його здатність одночасно ідентифікувати стійкість до рифампіцину та той факт, що він автоматизований.

* Впровадження TB-LAMP супроводжується низкою операційних питань, наприклад, потребою в електроенергії, належному зберіганні та утилізації відходів, моніторингу запасів та контролю температури в місцях зберігання, де температура перевищує рекомендовану виробником (наразі 30 °C для TB-LAMP).
* TB-LAMP розроблений та оцінений для виявлення *M. tuberculosis* у зразках мокротиння. Його використання для тестування інших зразків (наприклад, сечі, сироватки, плазми крові, СМР чи інших рідин організму) не було оцінене належним чином.
* Впровадження TB-LAMP не виключає необхідності проведення мікроскопії мазка, яка повинна використовуватися для контролю за лікуванням пацієнтів з медикаментозно-чутливим туберкульозом. Однак попит на звичайну мікроскопію мокротиння може зменшитися в умовах, коли TB-LAMP повністю або частково замінює звичайну мікроскопію мокротиння.
* TB-LAMP не повинен замінювати тест Xpert MTB/RIF, оскільки останній одночасно виявляє *M. tuberculosis* та стійкість до рифампіцину, є автоматизованим і відносно простим у виконанні.
* В умовах, коли тест Xpert MTB/RIF неможливо виконати (наприклад, через неналежне електропостачання або надмірну температуру, вологість чи запиленість), TB-LAMP може бути прийнятною альтернативою.

**Пріоритети досліджень**

* Оцінка діагностичних алгоритмів у різних епідеміологічних та географічних умовах та популяціях пацієнтів.
* Проведення більш ретельних досліджень з більш високими референс-стандартами якості (включаючи кілька видів зразків, в тому числі позалегеневі) для підвищення достовірності оцінок специфічності.
* Визначення потреб у навчанні та оцінки компетентності та якості.
* Збір більшої кількості доказів щодо впливу на початок лікування ТБ, захворюваність та смертність.
* Виконання конкретних для країни аналізів співвідношення витрати / ефективність та економічної доцільності цільового використання TB-LAMP в різних програмних умовах.
* Дотримання Стандартів звітності про дослідження діагностичної точності (STARD) для майбутніх досліджень *(23)*

Ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM)

Тести на виявлення антигену ліпоарабіноманнану (LAM) у сечі, з'явилися як потенційні тести для діагностики ТБ у місцях надання медичної допомоги’. Наявні на сьогодні аналізи сечі LAM мають субоптимальну чутливість, і тому не підходять для загальної діагностики ТБ. Однак, на відміну від традиційних методів діагностики, вони демонструють покращену чутливість до діагностики ТБ серед осіб, коінфікованих ВІЛ. Орієнтовна чутливість ще більша у пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4. На цей час тест-смужки для проведення ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву у сечі (LF-LAM) Alere Determine TB LAM Ag (США), далі – AlereLAM – це єдиний комерційно доступний тест сечі LAM, який потенційно можна використовувати в якості тесту на ТБ у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-індукованою імуносупресією, а також сприяти ранньому початку лікування ТБ.

Рекомендації

|  |
| --- |
| **У стаціонарних умовах**  94.2 ВООЗ наполегливо рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  1. з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) (*сильна рекомендація, помірна якість доказів щодо ефектів інтервенцій);* або  2. з пізньою стадією ВІЛ-інфекції15 або тяжкохворих16  (*сильна рекомендація, помірна якість доказів щодо ефектів інтервенцій);* або |
| 15 Для дорослих, підлітків і дітей віком від 5 років «пізня стадія ВІЛ-інфекції» визначається при числі клітин CD4 менше 200 клітин/мм3 або клінічній стадії 3 або 4 за класифікацією ВООЗ на момент звернення за медичною допомогою. Усі діти віком до 5 років, хворі на ВІЛ, повинні розглядатися як такі, що мають пізню стадію ВІЛ-інфекції на момент звернення за медичною допомогою.  16 Статус «важко хворий» визначається на основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв., температура понад 39°С, частота серцевих скорочень понад 120/хв і неможливість ходити без допомоги. |

|  |
| --- |
| 3. незалежно від ознак та симптомів ТБ при кількості клітин CD4, що становить менше 200 клітин/мм3  *(сильна**рекомендація; помірна якість доказів щодо ефектів від інтервенцій).*  **В амбулаторних умовах**  94.2. ВООЗ рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  1. з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) або важко хворих  *(умовна рекомендація, низька якість доказів щодо точності тестувань); та*  2. незалежно від ознак та симптомів ТБ при кількості клітин CD4, що становить менше 100 клітин/мм3  *(умовна**рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тестувань).*  **В амбулаторних умовах**  942. ВООЗ рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:  1. без оцінки симптомів ТБ  *(сильна**рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тестувань);*  2. без симптомів ТБ та з невідомою кількістю клітин CD4, або без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4, що перевищує або дорівнює 200 клітинам/мм3  ***(сильна*** *рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тестувань); та*  3. без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100-200 клітин/мм3.  *(умовна**рекомендація, дуже низька якість доказів щодо точності тестувань).* |
|  |

***Примітки***

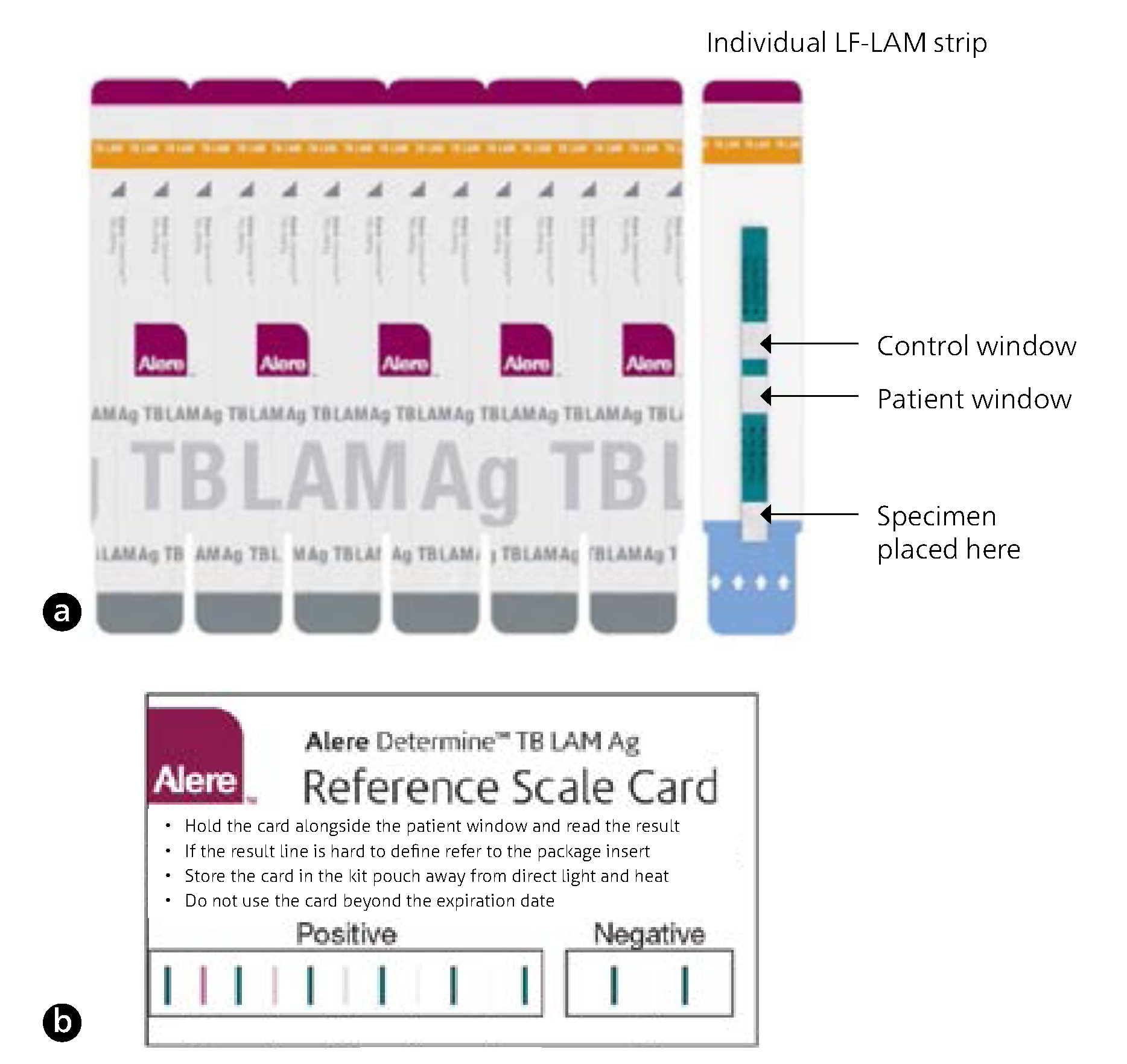
1. Розглянуті докази та рекомендації стосуються тільки використання AlereLAM, оскільки інші внутрішні аналізи на основі LAM не були належним чином перевірені або використані в інших умовах, крім обмежених умов дослідження. Будь-який новий або загальний аналіз на основі LAM має пройти адекватну валідацію в умовах передбачуваного використання.
2. Усі пацієнти з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які здатні виділяти мокротиння, повинні надати як мінімум один зразок мокротиння для аналізу Xpert® MTB/RIF (Ultra) в якості первинного діагностичного тесту. Це також стосується дітей та підлітків, які живуть з ВІЛ і можуть надати зразок мокротиння.
3. Ці рекомендації стосуються також підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, , і ґрунтуються на узагальненні даних, отриманих у дорослих, зважаючи на те, що дані для цих груп населення є дуже обмеженими.
4. LF-LAM слід використовувати як доповнення до клінічного висновку у поєднанні з іншими тестами; він не повинен використовуватися як тест для заміни основного методу тестування або сортування пацієнтів.

Опис тесту

Тест сечі LF-LAM AlereLAM – це комерційно доступний тест для діагностики активної форми ТБ місцях надання медичної допомоги *(24)*. AlereLAM – це імуноаналіз із захопленням антигену або антитіла, який виявляє антиген LAM у сечі, LAM – ліпополісахарид, присутній у клітинних стінках мікобактерій, який вивільняється з метаболічно активних або дегенеруючих бактеріальних клітин під час захворювання на ТБ *(24, 25)*.

AlereLAM виконується вручну шляхом нанесення 60 мкл сечі на тест-смужку (білу подушечку, позначену символами стрілок на Рис. 2.2.3a) та витримування за кімнатної температури протягом 25 хвилин. Потім смужку оглядають візуально, щоб відшукати видимі смуги. Інтенсивність будь-якої видимої смуги на тест-смужці оцінюють, порівнюючи її з інтенсивністю смуг на контрольній картці, що постачається виробником (як показано в прикладі на Рис. 2.2.3B).

**Рис. 2.2.3. Тести Alere Determine TB LAM A (AlereLAM): (а) індивідуальна тест-смужка та (b) контрольна картка, що додається до тест-смужки для «оцінки за шкалою» результату тесту та визначення позитивності**



Тест для діагностики туберкульозу Alere Determine™ TB LAM Ag

Довідкова картка зі шкалою

**Alere**

• Тримайте картку поруч з віконцем пацієнта і прочитайте результат

• Якщо рядок результатів важко визначити, зверніться до листка-вкладишу

• Зберігайте картку в сумці-наборі подалі від прямого світла і тепла

• Не використовуйте картку після закінчення терміну придатності

Негативний

Позитивний

Розмістити зразок тут

Контрольне віконце

Віконце результату пацієнта

Індивідуальна смужка LF-LAM

Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Abbott», © 2021. Усі права захищені *(24).*

AlereLAM розглядається як діагностичний тест, який може використовуватися в поєднанні з існуючими тестами для діагностики ТБ, асоційованого з ВІЛ інфекцією.

### Обґрунтування та докази

ВООЗ замовила проведення систематичного огляду, що узагальнює наявну наукову літературу щодо точності AlereLAM для діагностики ТБ у ЛЖВ як частини процесу ВООЗ для розробки оновлених рекомендацій щодо використання методу аналізу AlereLAM.

Питання PICO у Інформаційному блоці 2.2.2 були розроблені, щоб створити основу для пошуку, вибору та аналізу даних.

**Інформаційний блок 2.2.2.**

**Питання PICO**

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

• у стаціонарних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• в амбулаторних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• в усіх умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• у стаціонарних умовах (діти віком ≤5 років)

• в амбулаторних умовах (діти віком ≤5 років)

• в усіх умовах (діти віком ≤5 років)

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

• у стаціонарних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• в амбулаторних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• в усіх умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)

• у стаціонарних умовах (діти віком ≤5 років)

• в амбулаторних умовах (діти віком ≤5 років)

• в усіх умовах (діти віком ≤5 років)

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

• у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 ≤200

• в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 ≤200

• в усіх умовах, кількість клітин CD4 ≤200

• у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 ≤100

• в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 ≤100

• в усіх умовах, кількість клітин CD4 ≤100

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

• в усіх умовах

• у стаціонарних умовах

• в амбулаторних умовах

• в осіб з кількістю клітин CD4 ≤200

• у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 ≤200

• в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 ≤200

В огляді виявлено 15 унікальних опублікованих досліджень, які оцінювали точність AlereLAM у дорослих, та інтегровано дев’ять нових досліджень, виявлених після первинних оглядів ВООЗ та Cochrane у 2015 та 2016 роках відповідно*(26, 27)*.Всі дослідження, включені до систематичного огляду, проводилися у країнах із високим тягарем ТБ/ВІЛ. Про позитивні результати AlereLAM повідомлялося відповідно до оновлених рекомендацій виробника щодо інтерпретації тестів (класифіковано за шкалою від 1 до 4, залежно від інтенсивності смуги). Усі аналізи були виконані відповідно до МРС.

• в осіб з кількістю клітин CD4 ≤100

• у стаціонарних умовах, кількість клітин CD4 ≤100

• в амбулаторних умовах, кількість клітин CD4 ≤100

**5. Додаткові питання:**

• Які порівняльні витрати, доступність та співвідношення витрати / ефективність від впровадження LF-LAM (AlereLAM порівняно з FujiLAM) - на основі огляду опублікованої літератури та оцінок?

• Чи можливі наслідки для принципу рівності пацієнтів від впровадження LF-LAM (AlereLAM порівняно з FujiLAM) - на основі огляду опублікованої літератури та оцінок?

• Які наслідки щодо прав людини від впровадження LF-LAM на основі огляду опублікованої літератури та порівняльного аналізу двох доступних LF-LAM (AlereLAM порівняно з FujiLAM)?

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

Усі дослідження проводилися в країнах з високим тягарем ТБ/ВІЛ, які були віднесені до країн з низьким або середнім рівнем доходу. Дослідження мали суттєві відмінності за такими характеристиками: досліджувана популяція («дослідження з учасниками з симптомами» та «дослідження з невибраними учасниками»), умови (стаціонарні проти амбулаторних), медіана клітин CD4, поширеність ТБ, включення та виключення учасників на основі можливості виробляти мокротиння, а також на основі того, чи оцінювали пацієнтів на наявність легеневого ТБ, позалегеневого ТБ або обох форм ТБ.

Більшість досліджень повідомили, що дійсний результат AlereLAM був отриманий при першій спробі всіх тестів. Незрозумілі результати тесту (<1%) були зареєстровані тільки в трьох дослідженнях *(28-30)*.

Підсумок результатів

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

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

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

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

Для діагностики ТБ у дорослих з пізньою стадією ВІЛ-інфекції, незалежно від ознак та симптомів ТБ, діагностична точність AlereLAM (обмежені дані) є наступною:

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

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

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

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

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

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

Для використання AlereLAM для зниження смертності, пов’язаної з пізньою стадією ВІЛ-інфекції (два рандомізовані дослідження):

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

У Таблиці 2.2.2 представлені об’єднані результати чутливості та специфічності для AlereLAM порівняно з МРС, згруповані за популяцією дослідження, діагностики ТБ серед «учасників з симптомами» та діагностики ТБ серед «невибраних учасників”.

17 Цифри в дужках показують 95%  довірчий інтервал  Байєса  (CrI).

