

**Швидке повідомлення:**

**Молекулярні аналізи як початкові тести для діагностики туберкульозу та резистентності до рифампіцину**

**Січень 2020**

Молекулярні аналізи, призначені в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей: швидке спілкування. Оновлення політики

ISBN 978-92-4-000033-9

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

Деякі права захищені. Ця робота доступна в розділі Creative Commons Attribution-некомерційне - ShareAlike 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Згідно з умовами цієї ліцензії ви можете копіювати, перерозподіляти та адаптувати роботу для некомерційних цілей за умови відповідного цитування твору, як зазначено нижче. У будь-якому використанні цієї роботи не повинно бути припущень, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукцію чи послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонено. Якщо ви адаптуєте роботу, ви повинні ліцензувати свою роботу відповідно до тієї самої або еквівалентної ліцензії Creative Commons. Якщо ви створюєте переклад цієї роботи, вам слід додати наступну відмову разом із запропонованим цитуванням: «Цей переклад не створений Всесвітньою організацією охорони здоров’я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне англійське видання є обов'язковим і автентичним виданням ».

Будь-яке посередництво, що стосується спорів, що виникають за ліцензією, проводиться відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності.

**Пропоноване цитування.** Молекулярні аналізи, призначені в якості початкових тестів для діагностики легеневого та позалегеневого туберкульозу та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей: швидке спілкування. Оновлення політики. Женева: ВООЗ; 2020. Ліцензія: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/)

**Дані каталогізації в публікації (CIP).** CIP дані доступні за посиланням [http://apps.who.int/iris.](http://apps.who.int/iris/)

**Продажі, права та ліцензування. Щоб придбати публікації ВООЗ, див** <http://apps.who.int/bookorders>. Щоб подати запити на комерційне використання та запити щодо прав та ліцензування, див [http://www.who.int/about/licensing.](http://www.who.int/about/licensing)

**Сторонні матеріали.** Якщо ви хочете повторно використовувати матеріали з цього твору, які віднесені до третьої сторони, такі як таблиці, фігури чи зображення, ви несете відповідальність за визначення того, чи потрібен дозвіл для цього повторного використання та отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій внаслідок порушення будь-якого сторонніх компонентів у роботі покладається виключно на користувача.

**Загальні відмови від відповідальності.** Зазначені позначення та подання матеріалів у цій публікації не передбачають висловлення будь-якої думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи району чи її органів влади, або щодо розмежування її межі або межі. Пунктирні та пунктирні лінії на картах представляють приблизні межі, щодо яких, можливо, ще немає повної згоди.

Згадка про конкретні компанії чи продукцію певних виробників не означає, що вони затверджуються або рекомендуються ВООЗ, надаючи перевагу іншим аналогічного характеру, про які не йдеться. Виключені помилки та упущення, назви фірмових товарів відрізняються початковими великими літерами.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Однак опублікований матеріал поширюється без жодних гарантій, будь то виражених чи побічних. Відповідальність за інтерпретацію та використання матеріалу покладається на читача. В жодному разі ВОЗ не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок її використання**.**

## Передумови

Туберкульоз (ТБ) залишається загрозою для глобального громадського здоров’я і є головною інфекційною причиною смерті в усьому світі. У 2018 році приблизно 10 мільйонів людей захворіли на туберкульоз, а 1,5 мільйони померли від цієї хвороби 1. Щонайменше 1 мільйон дітей хворіють на туберкульоз щороку. У 2018 році від туберкульозу померло близько 205 000 дітей. За оцінками, близько 500 000 нових випадків туберкульозу з мультирезистентністю2 та резистентним до рифампіцину (MDR / RR-TB) виникають щороку, але лише один із трьох випадків було зареєстровано країнами, які мали діагностувати та лікувати у 2018 році.

Закінчення глобальної епідемії туберкульозу буде досяжним лише за умови інтенсивних дій усіх країн, які схвалили Стратегію боротьби з туберкульозом та її амбітні цілі3. Це вимагає переходу парадигми від традиційних підходів до боротьби із захворюваннями, що застосовувалися раніше. Рання та точна діагностика всіх форм туберкульозу та швидке виявлення стійкості до лікарських засобів є основоположними для цього зрушення.

З моменту затвердження ВООЗ Xpert® MTB / RIF (Cepheid, Саннівейл, США, далі - Xpert MTB / RIF) у 2010 році, було отримано значні додаткові докази щодо його використання як початкового тесту для діагностики туберкульозу та рифампіцин-стійкий туберкульоз. В останні місяці з'явилися нові дані щодо використання Xpert® MTB / RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, США, далі - Xpert Ultra), а також про останню версію системи Truenat® MTB та MTB Plus (Molbio Diagnostics, Goa, India) , надалі "Truenat") також стали доступними.

ВООЗ доручила систематичний огляд усіх наявних даних у 2019 році. Результати були оцінені під час засідання незалежної Групи з розробки керівних принципів ВОЗ 3-6 грудня 2019 року. Детальні рекомендації будуть опубліковані як частина оновленої Консолідованої ВООЗ. Вказівки щодо діагностики туберкульозу в 2020 році.

Ця швидка комунікація спрямована на інформування національних програм протитуберкульозних захворювань та інших зацікавлених сторін про ключові наслідки останніх доказів щодо використання конкретних молекулярних аналізів у якості початкових діагностичних тестів на легеневий та позалегеневий туберкульоз та РР-ТБ у дорослих та дітей.

Оновлені Консолідовані керівні принципи ВООЗ 2020 року також включатимуть останні рекомендації ВООЗ щодо інших швидких тестів, включаючи аналіз лінійних зондів, аналізи бічного потоку ліпоарабіноманна сечі та ізотермічні аналізи на посилення опосередкованої молекулярною петлею.

## Ключові висновки

### Висока діагностична точність та покращені результати пацієнтів підтверджені для Xpert MTB / RIF як первинний тест для діагностики туберкульозу легень (тобто заміщення мікроскопії мазка) та одночасного виявлення резистентності до рифампіцину

1 Global Tuberculosis Report 2019 <https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>

2 Defined as combined resistance to rifampicin and isoniazid, the two most important anti-TB medicines.

3 Implementing The End TB Strategy: the essentials. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; <http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1>

Втручання: *Xpert MTB / RIF як заміна мікроскопії мазка мокротиння (бактеріологічна культура як еталонний стандарт)*

Оцінено даними: 70 досліджень (включаючи 5 рандомізованих контрольованих випробувань), в яких брали участь понад 30 000 учасників з 37 країн (у тому числі 14 країн із великим навантаженням на туберкульоз).

Результати: Висока діагностична точність Xpert MTB / RIF підтверджена у дорослих із туберкульозом легень: Загальна чутливість у всіх зразках становила 85% (мазка-позитивна та мазка-негативна). Загальна специфічність склала 98% у всіх зразках (мазок-позитивний та мазок-негативний). Чутливість зразків мокротиння у учасників коінфікованих ВІЛ становила 81%, а специфічність - 98%.

Результати також показали покращені важливі для пацієнта результати (рівень вилікування, знижена летальність та зменшені втрати до лікування), коли Xpert MTB / RIF замінив мікроскопію як початковий діагностичний тест.

Втручання: *Xpert MTB / RIF для одночасного виявлення резистентності до рифампіцину* (тест на фенотипічну сприйнятливість до лікарських засобів як еталонний стандарт)

Оцінено даними: 48 досліджень, в яких брали участь понад 8000 учасників із 33 країн (у тому числі 9 країн із великим навантаженням на туберкульоз).

Результати: висока загальна чутливість (96%) та специфічність (98%) у порівнянні з тестуванням на фенотипічну чутливість до лікарських засобів.

### Висока діагностична точність Xpert Ultra як початкового тесту для діагностики туберкульозу легень (тобто заміщення мікроскопії мазка) та одночасного виявлення резистентності до рифампіцину

Втручання: *Xpert Ultra як заміна мікроскопії мазка мокротиння (бактеріологічна культура як еталонний стандарт)*

Оцінено даними: 6 досліджень, в яких брали участь понад 2000 учасників з 14 країн (включаючи 8 країн з високим навантаженням). Потрібно більше даних про релевантність "слідів" та про результати пацієнтів.

Результати: Висока діагностична точність Xpert Ultra у дорослих з легеневим туберкульозом: загальна чутливість (включаючи «сліди» як позитивні) становила 90% у всіх зразках (мазок-позитивний та мазок-негативний). Коли виключені "сліди", загальна чутливість знизилася до 86%. Загальна специфічність (включаючи "сліди") становила 96% у всіх зразках (мазок-позитивний та мазок-негативний). Виключення "слідів" призвело до незначного збільшення специфічності до 98%. Чутливість зразків мокротиння у учасників коінфікованих ВІЛ становила 88%, а специфічність зберігалася на рівні 95%.

Втручання: *Xpert Ultra для одночасного виявлення стійкості до рифампіцину (*тестування на фенотипічну сприйнятливість до препаратів як еталонний стандарт)

Оцінено даними: 5 досліджень, в яких брали участь близько 1000 учасників з 12 країн (включаючи 7 країн з великим навантаженням на туберкульоз).

Результати: висока загальна чутливість (94%) та специфічність (99%) у порівнянні з тестуванням на фенотипічну чутливість до лікарських засобів.

### Використання Xpert MTB / RIF та Xpert Ultra для діагностики туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину у дітей з мокротиння, стільця, носоглоткового та шлункового зразків

Враховуючи труднощі в отриманні зразків мокротиння у дітей та технічні обмеження традиційних бактеріологічних методів для діагностики, різні нелегеневі зразки та складні стандарти часто використовуються при оцінці ефективності нових діагностичних технологій у дитячому туберкульозі.

Втручання: *Xpert MTB / RIF або Xpert Ultra* як початковий діагностичний тест на туберкульоз у дітей (бактеріологічна культура як еталонний стандарт)

Дані, оцінені для Xpert MTB / RIF: 43 дослідження, в яких брали участь понад 6 000 учасників з 21 країни (включаючи 14 країн з високим навантаженням. Дослідження оцінювали зразки мокротиння, шлункові зразки, носоглоткові зразки та зразки калу).

Результати: Чутливість змінюється за типом зразка (46% для носоглоткових зразків; 61% для стільця; 65% для мокротиння; 73% для шлункових зразків). Специфічність для всіх зразків коливалася від 98% до 100%.

Дані, оцінені для Xpert Ultra: Три дослідження, в яких брали участь близько 700 учасників у трьох країнах з високим навантаженням. Всі ці дослідження оцінювали зразки мокротиння, в той час як в одному дослідженні також проводилися оцінки назофарингеальних зразків.

Результати: Чутливість змінюється за типом зразка (46% для носоглоткових зразків; 73% для мокротиння). Специфічність для всіх особин коливалася від 97% до 98%.

Втручання: Xpert MTB / RIF для виявлення резистентності до рифампіцину у дітей (чутливість до фенотипічних препаратів як еталонний стандарт)

Оцінено даними: Шість досліджень, в яких брали участь понад 200 учасників з чотирьох країн з високим навантаженням.

Результати: висока загальна чутливість (90%) та специфічність (98%) у порівнянні з тестуванням на фенотипічну чутливість до лікарських засобів.

### • Використання Xpert MTB / RIF та Xpert Ultra для діагностики туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих із позалегеневим туберкульозом

Зважаючи на труднощі з отриманням позалегеневих зразків та технічні обмеження звичайних бактеріологічних методів для діагностики, різні нелегеневі зразки та складні стандарти часто використовуються при оцінці ефективності нових діагностичних технологій при позалегеневому туберкульозі.

Втручання: *Xpert MTB / RIF як початковий діагностичний тест у дорослих із позалегеневим туберкульозом* (бактеріологічна культура як еталонний стандарт)

Оцінено даними: 59 досліджень з 26 країн (включаючи сім країн з високим навантаженням). MTB / RIF у дорослих із позалегеневим туберкульозом. Дослідження оцінювали зразки спинномозкової рідини, аспірат лімфатичних вузлів, біопсію лімфатичних вузлів, плевральну рідину, сечу, синовіальну рідину, перитонеальну рідину, перикардіальну рідину та кров.

Результати: Чутливість Xpert MTB / RIF варіюється за типом зразка (від 50% для плевральної рідини до 97% для синовіальної рідини). Специфічність Xpert MTB / RIF також змінювалася залежно від типу зразка (від 79% для біопсії лімфатичних вузлів до 99% для плевральної рідини).

Втручання: *Xpert Ultra як початковий діагностичний тест у дорослих із позалегеневим туберкульозом* (бактеріологічна культура як еталонний стандарт)

Оцінені дані: Шість досліджень, що беруть участь у трьох країнах (включаючи дві країни з великим навантаженням на туберкульоз). Дослідження оцінювали спинномозкову рідину, плевральну рідину, сечу, синовіальну рідину та сечу.

Результати: Чутливість до Xpert Ultra змінюється за типом зразка (від 71% для плевральної рідини до 100% для біопсії лімфатичних вузлів). Специфічність Xpert Ultra також змінювалася залежно від типу зразка (від 71% для плевральної рідини до 100% для сечі).

Втручання: *Xpert MTB / RIF або Xpert Ultra для одночасного виявлення резистентності до рифампіцину (*тест на фенотипічну сприйнятливість до препаратів як еталонний стандарт)

Дані показали загальну високу ефективність обох аналізів для виявлення резистентності до рифампіцину: чутливість 96-97% та специфічність 99%.

### Висока діагностична точність Truenat як початкового тесту для діагностики туберкульозу (тобто заміщення мікроскопії мазка мокротиння) та послідовного виявлення резистентності до рифампіцину

Втручання: *Truenat MTB і MTB Plus як заміна мікроскопії мазка мокротиння* (бактеріологічна культура як еталонний стандарт)

Оцінені дані: Проміжні дані, проведені у централізованому, перспективному польовому оцінюванні, проведеному за координацією FIND, у чотирьох країнах (Індія, Ефіопія, Перу, Папуа-Нова Гвінея), в яких брали участь 744 учасники (із 1866 зареєстрованих) з кінцевими результатами бактеріологічної культури. Огляд ґрунтувався на проміжних даних, потрібно більше даних, у тому числі про результати пацієнтів.

Результати: Загальна чутливість тесту Truenat MTB становила 83%, а тест MTBPlus - 89%. Специфічність становила 99% для MTB і 98% для аналізу MTBPlus. Проміжний аналіз також включав оцінку експлуатаційних характеристик (наданих виробником) та простоту використання аналізів (наданий FIND з досліджуваних місць).

Втручання: Truenat MTB-Rif Dx для послідовного виявлення резистентності до рифампіцину (тест на фенотипічну сприйнятливість до лікарських засобів як еталонний стандарт)

Оцінені дані: Проміжні дані, проведені у централізованому, перспективному польовому дослідженні з оцінки, проведеному в чотирьох країнах (Індія, Ефіопія, Перу, Папуа-Нова Гвінея), у яких беруть участь 163 учасники (із 744 - позитивні результати MTB та MTB Plus) та остаточне тестування на сприйнятливість до фенотипічного препарату.

Результати: Чутливість аналізу Truenat MTB-Rif Dx становила 93%, а специфічність - 95%.

## Загальні висновки

Останні переглянуті дані підтверджують продовження використання Xpert MTB / RIF та Xpert Ultra в якості початкових діагностичних тестів на туберкульоз легенів у пацієнтів будь-якого віку. Він також підтримує використання Xpert MTB / RIF та Xpert Ultra для діагностичної роботи всіх пацієнтів із позалегеневим туберкульозом та дітей з туберкульозом (зокрема, для шлункових зразків, назофарингеальних зразків та зразків калу). Обидва аналізи також показують високу точність при одночасному виявленні резистентності до рифампіцину.

Продуктивність аналізів Truenat MTB, MTB Plus і MTB-RIF Dx демонструє порівнянну точність з Xpert MTB / RIF і Xpert Ultra для виявлення туберкульозу (Truenat MTB і Truenat MTB Plus) і для послідовного виявлення стійкості до рифампіцину (Truenat MTB-Rif Dx).

Аналізи Truenat MTB і MTB Plus також показують порівнянну точність з аналізом TB-LAMP® (Eiken Chemical Company Ltd (Токіо, Японія) в якості замісних тестів для мікроскопії мазка мокротиння.

Дані для Truenat MTB-Rif Dx демонструють аналогічну точність, ніж затверджені ВОЗ аналізами комерційних ліній (GenoType MTBDRplus ®VER 1 and 2 (Hain Lifescience, Germany); Nipro NTM+MDRTB detection kit 2® (Nipro, Japan).

## Наступні кроки

Оновлені політичні вказівки щодо молекулярних аналізів, призначені в якості початкових тестів для діагностики туберкульозу та резистентності до рифампіцину, будуть опубліковані до квітня 2020 року в рамках передбачуваних зведених Керівництв ВООЗ щодо діагностики туберкульозу протягом 2010 року. Оновлені керівні принципи щодо впровадження також будуть розроблені до 2020 року.

Національні програми протитуберкульозу та інші зацікавлені сторони заохочуються проводити якісні впроваджувальні / оперативні дослідження, щоб зібрати більше доказів щодо точності, ефективності, доцільності, прийнятності, вартості та впливу діагностичних інструментів, рекомендованих ВООЗ.

ВООЗ скликає глобальну консультацію до 2020 року для інформування держав-членів, технічних партнерів, донорів та громадянського суспільства про ключові зміни оновлених керівних принципів. Нарада має на меті підтримати країни оновити свої національні настанови, інформувати бюджети програми та дати можливість системам моніторингу сприяти швидкому переходу до більш ефективної діагностики та лікування хворих на туберкульоз та туберкульоз.

## Подяка

Ми вдячні визнанню роботи членів ГРГ, систематичних рецензентів, консультантів з додатковими технічними знаннями, учасників даних та - головне - хворих на туберкульоз, які брали участь у дослідженнях

