

## Резюме

### **Загальна інформація**

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

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

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

Цілі даного керівництва з політики:

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

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

Кілька досліджень та мета-аналіз тестів LAM-ELISA більш раннього покоління показали покращення чутливості проби сечі LAM при наявності ко-інфекції ВІЛ-ТБ, що дедалі посилюється по мірі зниження показника CD4. Цей виявлений факт контрастує з попередніми методами діагностики ТБ серед ЛЖВ.

---

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

Кілька гіпотез можуть пояснити вищу чутливість виявлення LAM у сечі серед пацієнтів з імуносупресією, пов'язаною з ВІЛ, включаючи вище бактеріальне та антигенне навантаження, вищу імовірність розвитку ТБ у сечостатевої системі та більшу проникність ниркових клубочків, що призводить до підвищення рівня антигену у сечі.

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

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

---

### **Рекомендації з політики ВООЗ**

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

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

### **Примітки**

- a. Ця рекомендація також застосовується до дорослих ВІЛ-позитивних амбулаторних пацієнтів з ознаками та симптомами ТБ (легенева та позалегенові форми), що мають показник CD4, який нижче або дорівнює 100 кл/мкл, або ВІЛ-позитивних пацієнтів, що

---

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

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

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

серйозно хворі, незалежно від показника CD4 або з невідомим показником CD4, на основі генералізації даних стаціонарних пацієнтів.

- b. Ця рекомендація також стосується ВІЛ-позитивних дітей з ознаками та симптомами ТБ (легеневої та позалегенових форм) на основі генералізації даних, зібраних у дорослих, при цьому визнається значна обмеженість даних та застереження щодо низької специфічності проби LF-LAM у дітей.

- 3. LF-LAM не слід використовувати як скринінговий тест на ТБ. (наполеглива рекомендація, низька якість доказів).

## **1. Загальна інформація**

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

У 2014 році приблизно 1,2 млн (13%) із 9,6 млн людей у світі, в яких розвинувся ТБ, були ВІЛ-позитивні<sup>3</sup>. На Африканський регіон припадає 73% оцінюваної кількості випадків ТБ у ВІЛ-позитивних осіб.<sup>4</sup>

В усьому світі люди, що живуть з ВІЛ, мають у 26 разів вищий ризик захворіти на ТБ, ніж ВІЛ-негативні люди<sup>5</sup>. Починаючи з 1980-х років, епідемія ВІЛ призвела до серйозного підвищення захворюваності та смертності від ТБ у багатьох країнах, особливо у південній та східній Африці. ТБ розвивається на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції та без негайної діагностики та лікування скорочує тривалість життя пацієнта. У багатьох ЛЖВ у країнах, що розвиваються, ТБ стає першим проявом СНІДу.

Тести, що базуються на виявленні мікобактеріального ліпоарабіноманнанового антигену (LAM) у сечі були розроблені як потенційні тести на ТБ для застосування у пунктах надання послуг. Тести з застосуванням сечі мають потенційні переваги перед тестуванням мокротиння, оскільки сечу простіше збирати та зберігати, а також відсутні ризики з точки зору інфекційного контролю, пов'язані з дослідженням мокротиння. LAM-антиген є ліпополісахаридом, що міститься в клітинній стінці мікобактерій, який виділяється при метаболічній активності чи руйнуванні бактеріальної клітини. LAM, очевидно, виявляється переважно в осіб з активним ТБ, та показав низьку перехресну реактивність з іншими мікобактеріальними інфекціями, окрім туберкульозу<sup>6</sup>. LAM є цінним потенційним способом діагностики, оскільки поводження зі зразками сечі потребує обмежених заходів інфекційного контролю, наявність LAM в сечі непрямо пов'язана з імунною відповіддю людського організму, а процес її виявлення придатний для застосування в недорогих діагностичних комплексах для пунктів надання послуг. З огляду на те, що рівень їх чутливості нижче оптимального, існуючі проби сечі на основі LAM вважаються непридатними для використання як загальні скринінгові тести на ТБ. Однак на відміну від традиційних методів діагностики ТБ вони показують вищу чутливість при ко-інфекції ВІЛ-ТБ, яка дедалі зростає по мірі зниження показника CD4.

Опубліковані дослідження вказують на значно вищі показники смертності серед ВІЛ-позитивних осіб з низьким показником CD4, у яких вміст LAM в сечі вище рівня, що піддається виявленню імунохроматографічними пробями LAM в сечі (LF-LAM), наявними в продажу (Alere Determine™ TB LAM

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

<sup>4</sup> WHO 2015. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22

<sup>5</sup> WHO 2015. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22

<sup>6</sup> Qvist T et al. BMC Infectious Diseases 2014, 14:655 <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/s12879-014-0655-4.pdf> (Accessed 17 Aug 2015)

Ag, Alere Inc, Waltham, MA, USA) у порівнянні з особами, що мають негативний результат імунохроматографічної проби LAM. Якщо проба LF-LAM є точною, її можна застосовувати як корисний засіб для сприяння ранньому початку лікування ТБ та зниження смертності в цій групі пацієнтів. ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів може не виявлятися через наступні причини: бактеріальне навантаження у мокротинні таких пацієнтів зазвичай низьке; в них може бути неможливо зібрати аналіз мокротиння в достатній кількості та якості; значна частина цих пацієнтів має позалегеневі форми ТБ без легеневої форми. Зважаючи на високі показники смертності серед цієї групи пацієнтів, проба сечі на основі LAM, в разі її точності, може бути корисним способом для сприяння ранньому початку лікування ТБ, що дозволить надати допомогу людям з ко-інфекцією ВІЛ-ТБ, в яких ТБ важко виявити традиційними діагностичними методами.

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

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

Розглянута доказова база та ці інструкції застосовуються для використання лише доступної в продажу проби LF-LAM. Інші внутрішні проби на основі LAM не пройшли достатню валідацію або перевірку, окрім як в обмежених умовах дослідження. Будь-які нові чи генеричні проби LAM повинні проходити достатню оцінку та валідацію в умовах, для яких вони будуть призначені, згідно з політикою ВООЗ<sup>7</sup>.

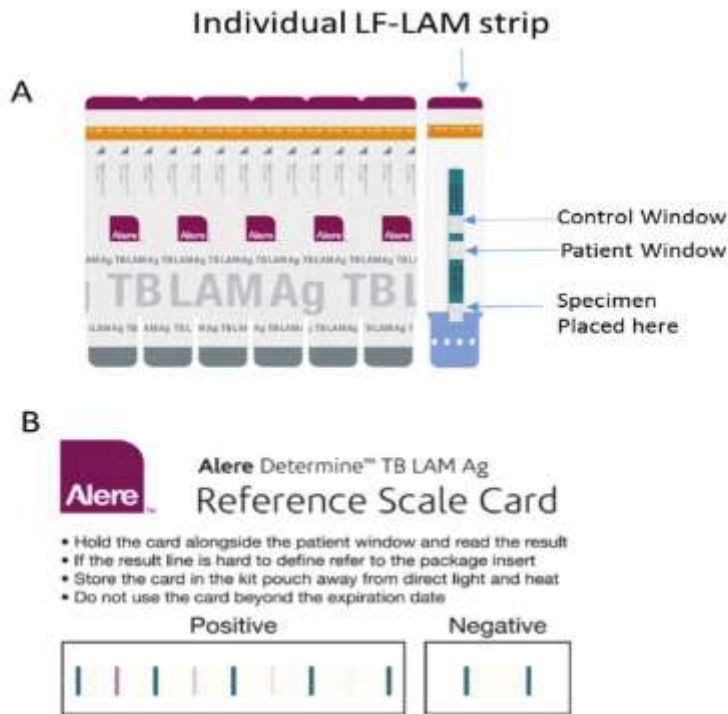
### ***Рис. 1. Тест Alere Determine™ TB LAM Ag***

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

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

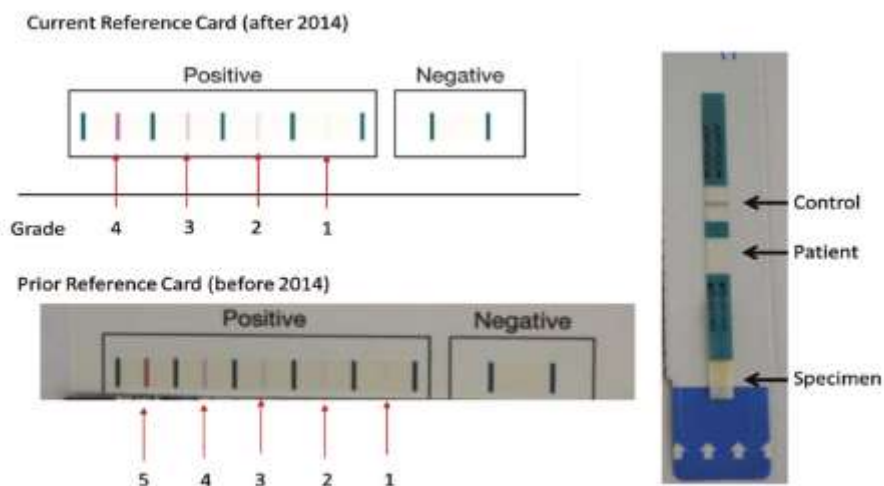
---

<sup>7</sup> WHO 2015. Implementing tuberculosis diagnostics. Policy Framework. WHO/HTM/TB/2015.11 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf?ua=1)



Тест проводиться вручну, шляхом внесення 60 мкл сечі на тест-смужку Determine™ TB LAM Ag та інкубації при кімнатній температурі протягом 25 хвилин (Рис. 1)<sup>8</sup>. Потім тест-смужка проходить візуальний огляд. Вираженість будь-якої видимої смуги на тест-смужці оцінюється шляхом порівняння зі смугами, вказаними у контрольній картці, яка надається постачальником. До січня 2014 року така контрольна картка включала 5 смуг (від ступеня 1, що показував дуже слабо виражену смугу, до ступеня 5, що показував яскраву/темну смугу). Після січня 2014 року виробник переглянув контрольні картки, які в подальшому містили тільки 4 ступені, а вираженість смуги ступеня 1 в новій картці відповідала вираженості ступеню 2 в попередній (Рис. 2).

Рис. 2. Ступені вираженості для визначення результату проби Determine TB Ag



## Доказова база для формування політики

<sup>8</sup> Alere. Alere Determine™ TB LAM Ag Product Information. <http://www.alere.com/ww/en/productdetails/determine-tb-lam.html> (accessed 16 Nov 2014).

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

Інші 16 досліджень оцінювали застосування LF-LAM у 6588 ВІЛ-позитивних осіб, в тому числі 1789 (27%) осіб з мікробіологічним діагнозом ТБ. Ці дослідження оцінювали точність LF-LAM для діагностики активного ТБ або в осіб з ВІЛ, що мали ознаки або симптоми ТБ, або у людей з ВІЛ незалежно від наявності ознак або симптомів ТБ. Всі дослідження проводилися в країнах з низьким або середнім рівнем доходу.

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Дослідження, проведене Drain 2015, повідомляло про динаміку реакції на пробу LF-LAM з часом, показуючи, що серед пацієнтів, які одержували лікування ТБ, позитивний результат проби LF-LAM при контрольному візиті через 2 місця був пов'язаний зі скоригованим відношенням ризиків смертності

---

<sup>9</sup> Annex 5 -Related report 1

(BP) 5,58 (медіанний час подальшого спостереження становив 49 місяців) у порівнянні з пацієнтами, що мали негативний тест LF-LAM під час контрольного візиту через 2 місяці. Учасники. Що мали позитивний результат проби LF-LAM через шість місяців, демонстрували скориговане BP смертності 42,1 під час подальшого спостереження в рамках дослідження. Відмінностей щодо ризику смертності (скориговане BP 1,41,  $p = 0,49$ ) при порівнянні початкових результатів LF-LAM не було виявлено.

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

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

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

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

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

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



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

Що стосується варіативності між різними особами, що тлумачать результати тесту, тут дослідники значною мірою дійшли згоди; дослідження вказують на варіативність між різними особами, що зчитують результати, у формі каппа-статистики або відсотка узгодженості між різними зчитувачами. Чотири дослідження діагностики ТБ (Lawn 2014; Nakiyingi 2014; Peter 2012; Peter 2015) зареєстрували каппа-статистику в діапазоні від 0,78 до 0,97, при цьому більшість повідомлених значень > 0,92. Два дослідження скринінгу на ТБ (Bjerrum 2014, Lawn 2012) повідомляли про значення каппа-статистики від 0,92 до 0,97, а одне дослідження (Balcha 2014) повідомляло про 100% узгодженість інтерпретацій зчитувачів. Дані щодо узгодженості результатів одного зчитувача обмежені; Peter 2012 повідомляли про каппа-статистику в діапазоні від 0,92 до 0,96, що вказує на дуже високий рівень узгодженості.

### **5. Узагальнення доказової бази до рекомендацій**

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

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

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

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

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

Оцінка доказів показала підвищену чутливість LF-LAM серед найбільш тяжкохворих пацієнтів, зокрема, стаціонарних пацієнтів з низьким показником CD4. Сукупна чутливість та специфічність LF-LAM у стаціонарній групі з пороговим значенням  $CD4 \leq 100$  кл/мкл становила 56% та 90% відповідно. Коли ці оцінки застосовуються до гіпотетичної когорти у 1000 ВІЛ-інфікованих пацієнтів з показником CD4, що менше чи дорівнює 100 кл/мкл, де 30% пацієнтів з симптомами дійсно хворі на ТБ, LF-LAM правильно виключить більшість пацієнтів без ТБ (623 із 700) та правильно діагностує більшість пацієнтів з ТБ (183 із 300). Зважаючи на необхідність якнайшвидше виключити ТБ у цій групі пацієнтів та той факт, що LF-LAM не потребує збору зразків мокротиння, Група з розробки рекомендацій припустила, що ця підгрупа пацієнтів може одержати користь від тестування за допомогою LF-LAM. Однак з огляду на

специфічність тесту, також необхідно зважати на подальші наслідки для пацієнтів, яким неправильно поставлений діагноз ТБ. Загалом Група з розробки рекомендацій вважала, що чисті переваги від використання LF-LAM у групі з високим ризиком смертності переважали над шкодою, пов'язаною з хибнопозитивним діагнозом.

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

## **5.2. LF-LAM для скринінгу на ТБ**

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

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

## **6. Рекомендації ВООЗ щодо політики**

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

- 1. Окрім випадків, чітко описаних нижче, для осіб з ВІЛ-інфекцією, що мають низький показник CD4 або серйозно хворі<sup>11</sup>, LF-LAM не слід використовувати для діагностики ТБ (наполеглива рекомендація, низька якість доказів).**
- 2. LF-LAM можна використовувати як допоміжний засіб діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих з ознаками та симптомами ТБ (легеневої чи позалегенових форм), які мають показник CD4, що менше або дорівнює 100 кл/мкл, або ВІЛ-позитивних пацієнтів, що серйозно хворі<sup>12</sup>, незалежно від показника CD4 або якщо показник CD4 невідомий (умовна рекомендація; низька якість доказів).**

### **Примітки**

- а. Ця рекомендація також застосовується для ВІЛ-позитивних дорослих амбулаторних пацієнтів з ознаками та симптомами ТБ (легеневої чи позалегенових форм), які мають**

<sup>11</sup> серйозно хворі" визначається за 4 ознаками небезпеки: частота дихання > 30/хв, температура тіла > 39°C, частота пульсу > 120/хв та нездатність ходити без сторонньої допомоги.

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

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

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

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

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

показник CD4, що менше або дорівнює 100 кл/мкл, або ВІЛ-позитивних пацієнтів, що серйозно хворі<sup>13</sup>, незалежно від показника CD4 або якщо показник CD4 невідомий, на основі генералізації даних, одержаних від стаціонарних хворих.

- b. Ця рекомендація також застосовується для ВІЛ-позитивних дітей з ознаками та симптомами ТБ (легеневої чи позалегеневої форм) на основі генералізації даних, одержаних від дорослих, при цьому визнається, що дані дуже обмежені, і існують застереження щодо низької специфічності проби LF-LAM у дітей.
3. LF-LAM не слід використовувати як скринінговий тест на ТБ. (наполеглива рекомендація; низька якість доказів).

## **7. Застереження щодо впровадження**

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

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

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

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

## **8. Потреби в дослідженні**

---

<sup>13</sup> серйозно хворі" визначається за 4 ознаками небезпеки: частота дихання > 30/хв, температура тіла > 39°C, частота пульсу > 120/хв та нездатність ходити без сторонньої допомоги.

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

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

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

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