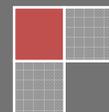


2011

Автоматизированная
технология
амплификации
нуклеиновых кислот в
режиме реального
времени для быстрого и
одновременного
выявления туберкулеза
и устойчивости к
рифампицину: система
Xpert MTB/RIF.

Программное заявление



WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Программное заявление: автоматизированная технология амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени для быстрого и одновременного выявления туберкулеза и устойчивости к рифампицину: система Xpert MTB/RIF.

1.Туберкулез; диагностика множественной лекарственной устойчивости. 2.Туберкулез - диагностика. 3.Рифампин - фармакология. 4.Микобактерии туберкулеза - выделение и очистка ДНК. 5.ВИЧ-инфекция - диагностика. 6.Чувствительность и специфичность. 7.Руководства. I. Всемирная организация здравоохранения.

ISBN 978 92 4 150154 5

(NLM classification: WF 310)

© Всемирная организация здравоохранения 2011

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения можно найти на сайте ВОЗ (www.who.int) или приобрести, обратившись по адресу: WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Запрос на получение разрешения переиздавать или переводить публикации ВОЗ – для продажи ли некоммерческого распространения - следует направлять в WHO Press через веб-страницу ВОЗ (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html). Используемые в этой публикации определения и представленные материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса какой-либо страны, территории, города или района или их полномочий, а также их рубежей или границ. Пунктирные линии на картах означают приблизительные линии границ, по которым еще не достигнуто полное соглашение.

Упоминание определенных компаний или промышленных продуктов не означает, что они одобрены или рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения как более предпочтительные по сравнению с другими, которые не были упомянуты. Ошибки и пропуски исключены, названия патентованных продуктов выделены заглавными начальными буквами.

Все необходимые меры были предприняты Всемирной организацией здравоохранения для выверки информации, содержащейся в этой публикации. Однако публикуемый материал распространяется без каких-либо оговорок, прямо выраженных или подразумеваемых. Ответственность за интерпретацию и использование материала возлагается на читателя. Всемирная организация здравоохранения не будет нести ответственность за убытки, проистекшие от использования руководства. Названные авторы сами несут ответственность за мнения, выраженные в этой публикации.

Содержание

1. Предпосылки	1
2. Методы.....	3
2.1 Обобщение данных	3
2.2 Принятие решений во время совещания Экспертной группы.....	5
3. Сфера применения руководств	6
4. Доказательная база для разработки политики.....	6
4.1 Аналитические исследования	6
4.2 Многоцентровые клинические валидационные исследования	7
4.3 Демонстрационные исследования	8
4.4 Неопубликованные одноцентровые оценочные исследования	10
4.5 Операционные и программные аспекты	10
4.6 Моделирование экономической эффективности	12
5. Стратегические рекомендации.....	13
6. Рекомендации по внедрению	14
7. Научные исследования.....	17
8. Планы поддержки внедрения Xpert MTB/RIF.....	17
9. Ссылки	19
10. Таблицы GRADE	21
Таблица 1. Характеристика данных GRADE: Тест Xpert MTB/RIF в качестве замены традиционного посева и ТЛЧ в многоцентровых оценочных и демонстрационных исследованиях, координированных Фондом для инновационных и новых диагностических средств (FIND)	22
Таблица 2. Сводная информация GRADE о полученных данных – диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF в многоцентровых клинических валидационных исследованиях	24
Таблица 3. Сводная информация GRADE о полученных данных – диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF в многоцентровых демонстрационных исследованиях	25
Таблица 4. Сводная информация GRADE о полученных данных – диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF в одноцентровых неопубликованных исследованиях	26
11. Приложения	27
Приложение 1: Члены Экспертной группы Xpert MTB/RIF.....	27
Приложение 2: Сотрудники ВОЗ.....	30
Приложение 3: Члены группы STAG-TB	31

Сводное резюме

Предпосылки

Раннее и улучшенное выявление случаев туберкулеза (ТБ), в том числе случаев заболевания с отрицательным мазком мокроты, которые часто ассоциируются с ВИЧ, а также расширенные возможности для диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) – являются глобальными приоритетами для борьбы с ТБ.

Традиционные лабораторные методы медленны и громоздки, поэтому новые технологии для быстрого выявления находятся в центре внимания научно-исследовательской работы и разработок, посвященных ТБ. При поддержке Национального института медицины (NIH) Фонд для инновационных и новых диагностических средств (FIND) сотрудничал с компанией Serheid, Inc. (Саннивейл, США) и с Университетом медицины и стоматологии штата Нью-Джерси (UMDNJ, Ньюарк, США) с целью разработки автоматического теста амплификации нуклеиновых кислот на картриджной основе (Xpert MTB/RIF) для работы с ТБ с использованием платформы GeneXpert, предназначенной для работы со многими заболеваниями. В настоящее время этот тест уникален своей простотой проведения молекулярного тестирования с полностью интегрированным и автоматизированным приготовлением образцов, амплификацией и выявлением, которые требуются для полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Xpert MTB/RIF выявляет *M. tuberculosis*, а также мутации, отвечающие за устойчивость к рифампицину, непосредственно из мокроты, выдавая результаты в течение двух часов. Данные из опубликованных материалов, больших многоцентровых лабораторных валидационных и демонстрационных исследований, координацию которых осуществлял Фонд для инновационных и новых диагностических средств (FIND), а также неопубликованные данные одноцентровых исследований, ориентированных на цели исследователей, были проанализированы ВОЗ с целью разработки стратегических рекомендаций по использованию Xpert MTB/RIF.

Краткое изложение результатов

Результаты **аналитических исследований** показали, что анализ Xpert MTB/RIF имеет аналитическую чувствительность пяти геномных копий очищенной ДНК и 131 КОЕ/мл *M. tuberculosis* внесенных в мокроту. Молекулярные маяки, которые нацелены на ген *proB*, охватывают все мутации, обнаруженные в >99,5% штаммов, устойчивых к рифампицину. Перекрестная реактивность с нетуберкулезными микобактериями отсутствует, поэтому туберкулез и устойчивость к рифампицину правильно выявляется в присутствии нетуберкулезных ДНК или смешанных чувствительных и устойчивых штаммов. Реагент, добавленный к мокроте в соотношении 2:1, продемонстрировал способность инактивировать >6 log₁₀ КОЕ/мл *M. tuberculosis* при 15-минутной экспозиции, и обеспечить отрицательный результат посева на среде Левенштейна–Йенсена более 97% образцов с положительным результатом бактериоскопии. Процедура инокуляции и тестирования образца посредством Xpert MTB/RIF не приводила к образованию обнаруживаемых инфекционных аэрозолей.

Результаты **контролируемых клинических валидационных испытаний**, в которых принимали участие 1 730 человек с подозрением на ТБ или МЛУ-ТБ в четырех совершенно разных территориях, показали, что 92,2% пациентов с положительными результатами посевов было выявлено с помощью однократного прямого теста Xpert MTB/RIF. Чувствительность одного теста Xpert MTB/RIF у пациентов с отрицательным результатом бактериоскопии и положительным результатом посева составила 72,5% и увеличилась до 90,2% при тестировании трех образцов. Специфичность Xpert MTB/RIF составила 99%. Xpert

MTB/RIF выявлял устойчивость к рифампицину с чувствительностью 99,1% и исключал устойчивость со 100% специфичностью.

Результаты **полевых демонстрационных исследований**, в которых приняли участие 6 673 человек из шести совершенно разных территорий, подтвердили эти факты.

Точность исследования была сохранена – однократный тест Xpert MTB/RIF, проведенный непосредственно с мокротой, позволил выявить 99% пациентов с положительным результатом мазка и 80% пациентов с отрицательным результатом мазка мокроты. Наличие сочетанной ВИЧ-инфекции существенно снижало чувствительность микроскопии, но не оказывало значительного воздействия на результаты Xpert MTB/RIF. Устойчивость к рифампицину выявлялась с 95,1% чувствительности и 98,4% специфичности.

Среднее время на выявление для Xpert MTB/RIF составило <1 дня, для микроскопии - 1 день, 17 дней для посевов на жидких средах и >30 дней для посевов на плотных средах. Устойчивость к рифампицину с помощью Xpert MTB/RIF выявлялась за <1 день по сравнению с фенотипическим тестированием лекарственной чувствительности (ТЛЧ), на которое уходило в среднем 75 дней. Когда результаты Xpert MTB/RIF не использовались для ориентира в терапии, больные ТБ с отрицательным мазком мокроты начинали лечение после срединного периода в 58 дней, по сравнению с срединным значением в 4 дня, когда результаты Xpert MTB/RIF использовались на практике.

Оценка операционных аспектов подтвердила надежность Xpert MTB/RIF при работе в условиях с разной температурой и влажностью, необходимость минимального обучения персонала и высокий уровень удовлетворенности пользователей. Вопрос хранения картриджей в условиях большого объема работ вызывал опасение при нехватке надлежащего пространства. Накапливаемые отходы значительно превышали отходы микроскопии. Для Xpert MTB/RIF требуется бесперебойное и стабильное электропитание и ежегодная калибровка модулей, что может стать проблемой для сельских/отдаленных территорий.

Прогностическая ценность отрицательного результата тестирования (NPVⁱ) Xpert MTB/RIF составляет более 99% в территориях, как с низкой, так и с высокой распространенностью устойчивости к рифампицину, т.е. отрицательный результат точно исключает возможность наличия устойчивости к рифампицину.

Прогностическая ценность положительного результата тестирования (PPVⁱⁱ) устойчивости к рифампицину зависит от распространенности устойчивости к рифампицину. В территориях или группах пациентов, где устойчивость к рифампицину встречается редко, прогностическая ценность положительного результата тестирования устойчивости к рифампицину при помощи Xpert MTB/RIF оказывается ниже. Прогностическую ценность положительного результата тестирования устойчивости к рифампицину при помощи Xpert MTB/RIF можно значительно улучшить с помощью оценки риска, тщательно проводимой среди отдельно взятых пациентов, и при целевом тестировании Xpert MTB/RIF.

Моделирование экономической эффективности показало, что использование Xpert MTB/RIF значительно повышает выявление случаев ТБ (приблизительно на 30%), когда тест проводится в качестве замены микроскопии или добавочного теста. Использование Xpert MTB/RIF в качестве замены традиционных культуральных методов исследований и ТЛЧ также значительно повышает выявление случаев МЛУ-ТБ (приблизительно в три раза).

Капитальные и эксплуатационные затраты Xpert MTB/RIF значительно выше, чем при микроскопии мокроты, но близки к стоимости проведения посева и ТЛЧ.

Результаты, полученные от одноцентровых оценочных исследований с различными дизайнами и популяциями, описывают чувствительность при выявлении ТБ в диапазоне от

ⁱ NPV для устойчивости к рифампицину: доля случаев с не выявленной устойчивостью к рифампицину, которые являются подлинно чувствительными

ⁱⁱ PPV для устойчивости к рифампицину: доля случаев с выявленной устойчивостью к рифампицину, которые являются подлинно устойчивыми

70% до 100% у пациентов с положительными результатами посевов и около 60% у пациентов с отрицательным результатом мазка мокроты. Специфичность варьировалась от 91% до 100%. Сводная грубая чувствительность для выявления ТБ составила 92.5%, а сводная предварительная специфичность - 98%. Средняя чувствительность и специфичность для рифампицина составили соответственно около 98% и 99%.

Выводы

Процесс обобщения имеющихся данных, проведенный ВОЗ, подтвердил основательность доказательной базы для поддержки широкомасштабного использования Xpert MTB/RIF с целью выявления ТБ и устойчивости к рифампицину и привел к разработке следующих основных рекомендаций:

1. Xpert MTB/RIF следует использовать в качестве *изначального диагностического теста* у людей с подозрением на наличие МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ. (Настоятельная рекомендация).
2. Xpert MTB/RIF можно рассматривать в качестве теста, следующего после микроскопии в территориях, где МЛУ-ТБ и/или ВИЧ вызывает меньше опасений, особенно при дальнейшем тестировании образцов с отрицательным мазком мокроты. (Условная рекомендация, признающая необходимость привлечения значительных ресурсов)

Однако технология Xpert MTB/RIF не исключает необходимости проведения традиционных исследований микроскопии посевов и ТЛЧ, которые требуются для мониторинга лечения и выявления устойчивости к другим препаратам, отличным от рифампицина. В территориях или группах пациентов, где устойчивость к рифампицину встречается редко, результаты Xpert MTB/RIF, указывающие на устойчивость к рифампицину, следует подтверждать традиционными ТЛЧ или методами молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами.

Кроме этого, для успешного внедрения Xpert MTB/RIF необходимо соблюсти надлежащие рабочие условия, т.е. стабильное и бесперебойное электропитание, максимальную рабочую температуру окружающей среды 30°C для системы GeneXpert, защиту от кражи, наличие сотрудников для проведения тестирования и соответствующего складского помещения, а также соблюдение правил биобезопасности, подобных тем, что применяются при микроскопии.

Во время проведения Глобальной консультации, организованной ВОЗ в декабре 2010 г., обсуждались вопросы внедрения этой технологии для расширения масштабов использования Xpert MTB/RIF и был достигнут широкий консенсус в отношении дальнейших шагов. Ключевыми результатами консультации стали соглашение по предварительным диагностическим алгоритмам, планирование использования Xpert MTB/RIF в группах риска на разных уровнях служб здравоохранения и вопросы внедрения технологии для программного распространения Xpert MTB/RIF для оптимизации использования и преимуществ этой технологии.

И, наконец, ключевой вопрос состоит в необходимости обеспечения быстрого доступа к соответствующему лечению для всех больных ТБ и МЛУ-ТБ, которые будут выявлены в результате внедрения технологии Xpert MTB/RIF. Таким образом, введение новой технологии должно проводиться поэтапно в контексте комплексных национальных стратегических планов работы с ТБ и МЛУ-ТБ.

Выражение благодарности

Karin Weyer, Christopher Gilpin и Фуад Мирзаев (Департамент «Остановить ТБ», ВОЗ) подготовили этот документ на основе консенсуса, к которому пришли специалисты на международном совещании Экспертной группы, созванном ВОЗ 2 сентября 2010 г.

ВОЗ выражает большую признательность председателю (Holger Schünemann) и членам Экспертной группы (Приложение 1), которые разработали рекомендации, за их вклад в проделанную работу.

Заключения и рекомендации, выработанные в ходе совещания Экспертной группы, в сентябре 2010 г. были представлены на рассмотрение Группы стратегической и технической консультативной помощи по ТБ (STAG-TB, Приложение 2). Группа STAG-TB признала преобразовательный потенциал новой технологии и основательную доказательную базу в поддержку широкомасштабного использования теста для выявления ТБ и устойчивости к рифампицину.

В ходе Глобальной консультации, организованной ВОЗ и проведенной с 30 ноября по 2 декабря 2010 г., обсуждались вопросы внедрения этой технологии для расширения масштабов использования Xpert MTB/RIF и был достигнут широкий консенсус в отношении дальнейших шагов. Кроме сотрудников Регионального бюро и штаб-квартиры ВОЗ в консультации участвовали 59 специалистов и представителей 14 национальных программ борьбы с ТБ (Бенин, Бразилия, Вьетнам, Грузия, Индонезия, Китай, Кения, Молдова, Нигерия, Пакистан, Перу, Сенегал, Украина, ЮАР), а также руководители пяти супранациональных референс-лабораторий. Другие участники были представителями организаций-доноров, исследователями, клиницистами, эпидемиологами и представителями сообществ.

После рассмотрения всех комментариев и предложений от участников Экспертной группы, STAG-TB и Глобальной консультации этот документ был окончательно доработан.

Большая признательность выражается за финансирование AMP через объединенный грант AMP-ВОЗ № GHA-G-00-09-00003.

Объявление интересов

К членам Экспертной группы обратились с просьбой представить заполненные формы Декларации интересов. До совещания Экспертной группы они были рассмотрены юридическим отделом ВОЗ. Изложение интересов было резюмировано в начале совещания сопредседателем совещания Экспертной группы (Karin Weyer, ВОЗ-ОТБ).

Три члена Экспертной группы (Richard Anthony, Daniela Cirillo, Doris Hillemann) заявили о поддержке научно-исследовательской работы, не связанной с обсуждаемой темой, со стороны FIND (Фонда для инновационных и новых диагностических средств). Эти заявления были сочтены несущественными.

Frank Cobelens объявил о договорах с FIND на проведение исследований экономической эффективности анализа Xpert MTB/RIF и с консультантами BMGF - на проведение оценки воздействия от внедрения Xpert MTB/RIF. Это заявление было признано существенным.

Поэтому Frank Cobelens присутствовал на совещании как наблюдатель, не принимал участия в процессе оценки GRADE и в обсуждениях, в ходе которых были выработаны рекомендации.

Участники от Фонда для инновационных новых диагностических средств предоставляли пояснения технических вопросов и присутствовали на заседаниях, где обсуждались технические и рабочие вопросы анализа Xpert MTB/RIF лишь как наблюдатели. Их попросили отказаться от участия в работе, когда совещание перешло к заседаниям, посвященным оценке GRADE и выработке рекомендаций. Представители FIND и другие наблюдатели не предоставляли комментариев к окончательной версии документа.

ПРОГРАММНОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ

АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ АМПЛИФИКАЦИИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ДЛЯ БЫСТРОГО И ОДНОВРЕМЕННОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И УСТОЙЧИВОСТИ К РИФАМПИЦИНУ: СИСТЕМА XPERT MTB/RIF.

1. Предпосылки

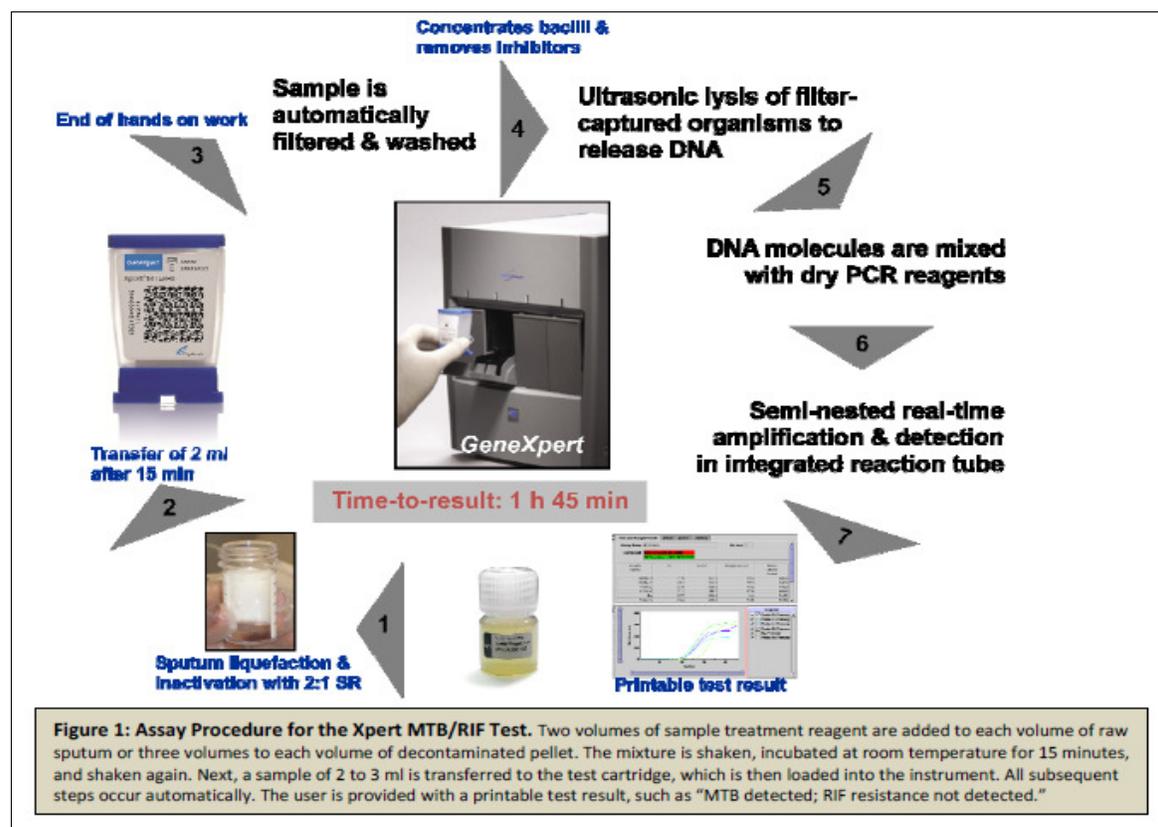
Раннее и улучшенное выявление случаев туберкулеза (ТБ), в том числе случаев заболевания с отрицательным мазком мокроты, которые часто ассоциируются с ВИЧ, а также расширенные возможности для диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), – являются глобальными приоритетами для борьбы с ТБ. МЛУ-ТБ порождает труднопреодолимые проблемы, связанные со сложностями требований диагностики и лечения, в то время как ВИЧ-ассоциированный ТБ в значительной степени остается не выявленным вследствие ограничений существующих методов диагностики. Тревожный рост показателей МЛУ-ТБ, появление во всем мире случаев ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), документально подтвержденные случаи распространения инфекции в медицинских учреждениях и быстрая смерть больных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ с сочетанной инфекцией ВИЧ выдвигают на первый план необходимость использования быстрых методов диагностики.

Традиционные лабораторные методы микобактериологических посевов и тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) медленны и объемны, требуют выполнения последовательных процедур выделения микобактерий из клинических образцов, идентификации комплекса *Mycobacterium tuberculosis, u in vitro* тестирования чувствительности штаммов к противотуберкулезным препаратам. В течение этого времени пациенты могут получать ненадлежащее лечение, лекарственно-устойчивые штаммы могут продолжать распространяться, кроме этого может происходить нарастание устойчивости. Поэтому новые технологии для быстрого выявления находятся в центре внимания научно-исследовательской работы и разработок, посвященных ТБ.

Начиная с разработки в начале 1980-х гг. полимеразной цепной реакции (ПЦР) – первого и наиболее известного метода амплификации на основе последовательности нуклеиновых кислот, - широко распространилось мнение о том, что молекулярная диагностика окажет значительное воздействие на клиническую медицину. Однако, несмотря на некоторые теоретические преимущества, использование молекулярных тестов при работе с ТБ было ограничено в значительной степени из-за сложностей процессов выделения, амплификации и выявления, а также ввиду опасений, связанных с манипуляциями при работе с микобактериями туберкулеза. В дополнение к этому, коммерческие тесты амплификации нуклеиновых кислот (NAAT) оказались значительно менее чувствительными, чем микробиологические культуры, особенно для случаев ТБ с отрицательным мазком. Кроме того, в большинстве своем посеvy оказывались необходимыми как предшественники тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ), в то время как процесс расширения возможностей служб для проведения традиционных посевов и ТЛЧ проходил медленно и оставался дорогостоящим, что сочеталось с серьезными требованиями к лабораторной инфраструктуре и кадровым ресурсам.

В течение последних пяти лет при поддержке Национального института медицины (НИН) Фонд для инновационных новых диагностических средств (FIND) сотрудничал с компанией Cepheid, Inc. (Саннивейл, США) и с Университетом медицины и стоматологии штата Нью-Джерси (UMDNJ, Ньюарк, США) с целью разработки автоматического теста амплификации нуклеиновых кислот на картриджной основе для работы с ТБ с использованием платформы GeneXpert, предназначенной для работы со многими заболеваниями. Система GeneXpert была запущена в эксплуатацию в 2004 г. Она упрощает молекулярное тестирование, обеспечивая полную интеграцию и автоматизацию трех процессов (подготовка образца, амплификация и выявление), необходимых для молекулярного тестирования, в основе которого лежит ПЦР реального времени. Платформа GeneXpert в настоящее время является единственной в своем роде. В ней используются одноразовые картриджи с лиофилизованными реактивами, буфером и отмывающим раствором. Обнаружение и определение характеристик проводится в режиме реального времени с использованием 6-ти цветного лазерного детектора.

Система Xpert MTB/RIF – недавно разработанное приложение для работы с ТБ, предназначенное для платформы GeneXpert с целью выявления *M. Tuberculosis*, а также мутаций, отвечающих за устойчивость к рифампицину, непосредственно из мокроты, с получением результата в течение двух часов. Тестирование предполагает проведение трех неавтоматизированных этапов: добавление реактива для обработки образца с целью разжижения и инактивации бактерий в мокроте, перенос 2 мл разжиженной мокроты в картридж и загрузка картриджа в аппарат для исследования. Все последующие шаги – автоматизированные. Анализ можно проводить, работая непосредственно с клиническим образцом мокроты или с деконтаминированным концентрированным осадком мокроты. Процедуры тестирования представлены ниже:



Анализ Xpert MTB/RIF основан на полугнездовой ПЦР реального времени, амплифицирующей ген-мишень *groB*. Молекулярные маяки, использующие новые флуорофоры и тушители флуоресценции, применяются для выявления гибридизации к каждому из пяти

амплифицированных участков-мишеней гена *Bacillus globigii*, спорообразующий почвенный организм, используется для контроля всего процесса, выступая в качестве быстрой проверки бактериального лизиса, выделения ДНК, амплификации и детекторного зонда.

Анализ Xpert MTB/RIF был разработан таким образом, чтобы быть надежным и простым в использовании. Картриджи Xpert MTB/RIF и реактивы для образцов следует хранить при температуре 2-28°C согласно рекомендациям производителя. Картриджи предварительно заполнены всеми реактивами, необходимыми для обработки образцов, выделения ДНК, амплификации и лазерного обнаружения ампликона-мишени, связывающегося с молекулярными маяками. В настоящее время рабочая температура окружающей среды для системы GeneXpert ограничена до максимума в 30°C.

Тест был разработан таким образом, чтобы его можно было безопасно проводить в лабораториях, занимающихся микроскопией мазка, где обычно отсутствуют шкафы биологической защиты. Реактивы для обработки образцов обладают микобактерицидным эффектом, быстро убивают *M. tuberculosis* в процессе разжижения, и исследования подтвердили, что во время работы тестирующего устройства не происходит аэролизации микобактерий.

Существующие приборы GeneXpert имеют разную производительность. Те, чья работа оценивалась во время исследований, описанных ниже, были четырехмодульными системами с максимальной производительностью – 20 тестов в день.

Платформа GeneXpert и тест Xpert MTB/RIF имеют несколько патентов. Платформа GeneXpert утверждена Управлением по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA). Тест произведен при сертификации ISO 13485:2003 и одобрен Органом контроля и регулирования в Европе (имеет маркировку CE), разрешение на использование от FDA ожидается.

В настоящее время платформа GeneXpert и тест Xpert MTB/RIF являются единственной отработанной технологией, представляющей новое поколение автоматизированных молекулярных диагностических платформ. Другие пока находятся на стадии испытания опытного образца, но ожидается, что через некоторое время они тоже окажутся в распоряжении специалистов. Им предстоит тот же уровень валидации и экспертной проверки, прежде чем их внедрение будет рекомендовано ВОЗ.

2. Методы

2.1 Обобщение данных

В сентябре 2010 г. Департаментом «Остановить ТБ» Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) было созвано совещание Экспертной группы для оценки имеющихся данных по Xpert MTB/RIF с целью разработки стратегических рекомендаций. Для оценки работы теста, возможностей программного внедрения и определения вопросов, ответы на которые предстоит найти в процессе будущих научных исследований, Всемирной организации здравоохранения были предоставлены данные, полученные из публикаций, больших многоцентровых валидационных и демонстрационных лабораторных исследований, координированных FIND, а также неопубликованные данные 12 одноцентровых исследований, ориентированных на цели исследователей.

В соответствии с существующими стандартами ВОЗ для оценки имеющихся данных при разработке стратегических рекомендаций использовалась система GRADE¹ (<http://www.gradeworkinggroup.org>), которая предоставляет систематическую,

структурированную основу для оценки точности и воздействия на пациентов/общественное здравоохранение от внедрения новых технологий.

Нижеследующие обзорные вопросы были заранее определены в консультации с Экспертной группой ВОЗ:

1. Какова общая диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF для диагностики ТБ и устойчивости к рифампицину?
2. Какова диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF для диагностики ТБ с отрицательным мазком мокроты?

Характеристики данных по системе GRADE были подготовлены для оценки диагностической точности Xpert MTB/RIF для выявления легочного ТБ и устойчивости к рифампицину в сравнении с посевами и ТЛЧ в качестве эталонных исследований. С использованием основы GRADE результаты чувствительности и специфичности интерпретировались как репрезентативные показатели для результатов, важных для пациентов. Эти показатели были основаны на относительной важности/влиянии ложноположительных и ложноотрицательных результатов: низкая чувствительность приводила бы к ложноотрицательным результатам и пропускам больных ТБ и МЛУ-ТБ, что пагубно сказывалось бы на болезненности, смертности и распространении заболевания. Низкая специфичность приводила бы к ложноположительным результатам, и тогда больным без ТБ или МЛУ-ТБ назначалось бы ненужное им лечение, что повлекло бы такие негативные последствия, как тяжелые побочные эффекты, связанные с использованием противотуберкулезных препаратов второго ряда.

Для каждого результата качество данных по системе GRADE первоначально расценивалось как «высокое», поскольку все исследования были поперечными или когортными и перспективно включали пациентов с подозрением на ТБ и/или МЛУ-ТБ. Качество собранных данных и ограничения исследований также оценивались с использованием шести критериев GRADE: (1) дизайн исследования; (2) риск систематической ошибки; (3) косвенность; (4) непоследовательность; (5) погрешность и (6) систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Было отмечено, что большинство исследований не включало детей, а также что в значительной степени исследования проводились в городских условиях вследствие необходимости проведения культуральных исследований и ТЛЧ гарантированного качества, как эталонных методов. Поскольку тест Xpert MTB/RIF предполагается использовать на областном/краевом или районном уровнях, качество данных было снижено на один балл до «умеренного». Система определяла силу и классификацию рекомендаций, оценивая и взвешивая каждый вопрос в соответствии с: (1) желательными и нежелательными результатами; (2) качеством имеющихся данных; (3) достоинствами и предпочтениями, связанными с проведением работы в разных условиях; и с (4) вопросами стоимости для условий с разной эпидемиологической ситуацией.

В сентябре 2010 г. полученные сведения и рекомендации с совещания Экспертной группы были представлены на рассмотрение Группы стратегической и технической консультативной помощи по ТБ (STAG-TB). Группа STAG-TB признала преобразовательный потенциал новой технологии и основательную доказательную базу в поддержку широкомасштабного использования теста для выявления ТБ и устойчивости к рифампицину². STAG-TB также признала необходимость незамедлительно сделать эту инновацию доступной для людей с риском МЛУ-ТБ и ВИЧ-ассоциированным ТБ, проживающих в условиях с ограниченными ресурсами. Впоследствии STAG-TB рекомендовала ВОЗ:

1. Начать подготовку подробных стратегий применения Xpert MTB/RIF;

2. Разработать глобальную стратегию быстрого внедрения Xpert MTB/RIF при систематическом и поэтапном подходе, которая включала бы в себя механизмы мониторинга и оценки массового распространения Xpert MTB/RIF с использованием четкого плана документального подтверждения влияния этой технологии на процесс выявления случаев, активизации ответных действий на проблему МЛУ, расширения масштабов использования и на экономическую эффективность.
3. Провести Глобальную консультацию по вопросам внедрения этой технологии для расширения масштабов использования Xpert MTB/RIF в обычных программных условиях (включая диагностические алгоритмы, логистические вопросы, закупку и распределение, обеспечение качества и утилизацию отходов).
4. Оказать странам техническую поддержку и помощь в планировании для включения Xpert MTB/RIF в пересмотренные диагностические алгоритмы.

2.2 Принятие решений во время совещания Экспертной группы

На совещании Экспертной группы сопредседателями были секретариат ОТБ и специалист по обобщению данных GRADE. Решения основывались на консенсусе (предпочтительном варианте), а в случае отсутствия консенсуса - принимались в результате голосования (по правилу простого большинства). Вопросы, требующие решения, и мнения членов Экспертной группы были учтены и включены в окончательный отчет по проведенному совещанию³. Подробный отчет по совещанию был подготовлен секретариатом "Остановить ТБ" и претерпел несколько итераций (проведенных секретариатом ОТБ), прежде чем он был окончательно одобрен членами Экспертной группы.

Позднее, проект руководства ВОЗ, основанного на согласованных рекомендациях, был подготовлен секретариатом «Остановить ТБ» и представлен на рассмотрение группы STAG-TB. Окончательный вариант руководства был распространен среди членов Экспертной группы и группы STAG-TB, соблюдая тот же итерационный процесс, который был описан выше.

Окончательное руководство было утверждено Комитетом по рассмотрению руководств ВОЗ (WHO Guidelines Review Committee (GRC)) как отвечающее требованиям по разработке руководств GRC.ⁱⁱⁱ

ⁱⁱⁱ Заключение GRC: Данный документ разработан в соответствии с требованиями процесса по сбору данных, оценки и представления рекомендаций, как описано в Справочном руководстве ВОЗ по разработке руководств (действующая редакция).

3. Сфера применения руководств

В этом документе представлено практическое сводное изложение данных и рекомендаций в отношении Xpert MTB/RIF, которые следует изучать вместе с подробными заключениями из отчета совещания Экспертной группы²⁰¹⁰³, посвященного *Xpert MTB/RIF*, и с документами ВОЗ *Система внедрения средств диагностики ТБ (WHO Framework for Implementing TB Diagnostics), 2010*⁴ и *Быстрое внедрение Xpert MTB/RIF, 2011*⁵. Эти документы можно найти на сайте <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en>, в них представлены руководства по внедрению утвержденных ВОЗ диагностических средств и методов в условиях местного контекста инфраструктуры стран, имеющихся ресурсов, эпидемиологической ситуации по ТБ/МЛУ-ТБ и реформы политики в отношении ТБ.

Ни одно из существующих средств диагностики ТБ не является взаимоисключающим, они могут использоваться в разных комбинациях в скрининговых и диагностических алгоритмах стран, которые в большой степени зависят от условий и имеющихся ресурсов. Поэтому для определения наиболее экономически эффективных и действенных алгоритмов в отдельно взятых странах требуются качественные лабораторные рекомендации, разработанные по стандартам и процедурам ВОЗ в рамках общих комплексных мероприятий по укреплению лабораторий.

Это руководство нужно использовать в поддержку внедрения технологии Xpert MTB/RIF для диагностики ТБ и определения устойчивости к рифампицину в рамках национальных программ борьбы с ТБ (НПТ). Оно предназначено для использования менеджерами НПТ и руководителями лабораторий по согласованию с внешними лабораторными консультантами, донорскими организациями, техническими советниками, лаборантами, специалистами по закупке лабораторного оборудования, заведующими складскими помещениями, представителями медицинских услуг из частного сектора, других важных государственных секторов и партнеров-исполнителей, участвующих в процессе укрепления лабораторного потенциала на уровне страны. Специалисты, отвечающие за планирование программ, составление их бюджета, мобилизацию ресурсов и учебные мероприятия для служб диагностики ТБ, также могут с пользой применять этот документ.

Обзор дополнительных данных из территорий, внедряющих новую технологию, будет проводиться ежегодно и сопровождаться совершенствованием руководств на основании более всесторонней оценки новой технологии в условиях эксплуатации после ее внедрения, в том числе и анализов экономической эффективности, затрат и результатов.

Дата пересмотра: 2015

4. Доказательная база для разработки политики

4.1 Аналитические исследования

Исследования пределов обнаружения (LOD), использующие бактериальные геномные ДНК и целые организмы, помещенные в буфер или неинфицированную мокроту, показали, что тест Xpert MTB/RIF имеет аналитическую чувствительность пяти геномных копий очищенной ДНК и 131 КОЕ/мл *M. tuberculosis*, помещенных в мокроту. Специфичность анализа, протестированная с целым рядом нетуберкулезных микобактерий, грибов и вирусов, показала, что анализ достоверно исключает все нетуберкулезные изоляты.

Молекулярные маяки были разработаны на основании опубликованных и экспериментальных данных по 4 115 мутациям в регионе RRDR из 4 072 штаммов *M. tuberculosis* и охватывали мутации, обнаруженные в более чем 99,5% всех штаммов с устойчивостью к рифампицину. Туберкулез и устойчивость к рифампицину правильно выявлялись даже в присутствии ДНК от нетуберкулезных микобактерий или смешанных чувствительных и устойчивых штаммов.

Свое подтверждение нашли две важные особенности в отношении биобезопасности: во-первых, реактив, добавленный к мокроте в соотношении 2:1, продемонстрировал способность инактивировать 10^7 log КОЕ/мл *M. tuberculosis* через 15 минут экспозиции при комнатной температуре и обеспечить отрицательный результат посева на среде Левенштейна–Йенсена более 97% образцов с положительным результатом бактериоскопии. Во-вторых, аэрозольные исследования, проводимые при работе аппарата с высокими концентрациями микобактерий, не выявляли образования инфекционных аэрозолей.

4.2 Многоцентровые клинические валидационные исследования

Фонд для новых инновационных диагностических средств (FIND) провел контролируемые клинические исследования в четырех географически различных условиях с разной распространенностью ТБ, ВИЧ и МЛУ-ТБ (Азербайджан, Индия, Перу, Южная Африка), перспективно обследуя 1730 человек, у которых подозревали наличие лекарственно-чувствительного ТБ или МЛУ-ТБ. Всего 4 386 образцов мокроты от 1462 пациентов, отвечающих установленным критериям, было протестировано с помощью Xpert MTB/RIF, а также с помощью микроскопии и двух традиционных методов культуральных исследований.

Выявление легочного ТБ

Доля больных с положительным посевом, выявленных при помощи однократного прямого теста Xpert MTB/RIF составила 92,2% по сравнению с 96,0%, выявленных после тестирования двух образцов (один прямой тест, а другой – из осадка концентрированного образца). Значительной разницы между тестами с необработанной мокротой и деконтаминированным осадком не наблюдалось.

У больных с отрицательным мазком и положительным посевом дополнительный второй тест Xpert MTB/RIF увеличил чувствительность на 12,6% - с 72,5% до 85,1%, а третий тест увеличил чувствительность еще на 5,1% - до 90,2%. Значительного варьирования чувствительности в разных территориях исследования отмечено не было. Однократный прямой тест Xpert MTB/RIF выявлял большую долю больных с положительным посевом, чем однократный посев на среде Левенштейна–Йенсена.

Статус ВИЧ был известен у 976 (40,2%) пациентов. Среди 392 ВИЧ-положительных больных с легочным ТБ чувствительность Xpert MTB/RIF составила 93,9%, по сравнению с 98,4% у ВИЧ-отрицательных пациентов.

Из 105 пациентов с отрицательными результатами посева, которые лечились от ТБ на основании наличия клинических симптомов, и у них отмечалось улучшение, 29,3% имели положительный результат Xpert MTB/RIF.

Специфичность теста Xpert MTB/RIF, подтвержденная клиническим и микробиологическим контрольным наблюдением пациентов с подозрением на ТБ, составила 99%.

Выявление устойчивости к рифампицину

Устойчивость к рифампицину является надежным указателем на МЛУ-ТБ в большинстве территорий, а технология Xpert MTB/RIF проводит зондирование пяти маяков в гене *rpoB*,

содержащем подавляющее большинство мутаций, отвечающих за устойчивость к рифампицину. Xpert MTB/RIF правильно выявил устойчивость к рифампицину у 209 из 211 пациентов (чувствительность 99,1%) и дал верный результат у всех 506 пациентов с чувствительностью к рифампицину (100% специфичность) при сравнении с фенотипическим тестированием и результатами секвенирования для принятия решения по 15 несогласующимся результатам. В целом, у 97,6% (200/205) случаев с устойчивостью к рифампицину была подтверждена множественная лекарственная устойчивость по результатам фенотипического тестирования.

Неопределенные результаты

Показатель неопределенных результатов Xpert MTB/RIF составил 3,7% - это ниже, чем показатель контаминации посевов. Обоснованные результаты были получены в 92,8% , где оставалось достаточно материала для повторения теста.

4.3 Демонстрационные исследования

В демонстрационные исследования, координированные FIND, было включено 6 673 человек из девяти разных территорий Азербайджана, Индии, Перу, Филиппин, Уганды и ЮАР. В основном это были взрослые люди с симптомами, указывающими на наличие легочного ТБ. Популяции пациентов были разнообразными, с распространенностью ВИЧ в диапазоне от <1% до 100% и распространенностью МЛУ от 2% до 54%.

Принимая во внимание необходимость наличия опорных стандартов, доступ к культуральным исследованиям и ТЛЧ гарантированного качества был обязательным предварительным условием, поэтому участвующие центры в большинстве своем были сосредоточены в городской или пригородной местности. Во всех территориях проведения исследования пациентов классифицировали как больных с риском МЛУ (ранее леченные, без негативации, безуспешное лечение, пациенты с симптомами, которые находились в контакте с подтвержденными случаями МЛУ) и пациентов с подозрением на ТБ (другие).

Для проведения анализа пациенты были разделены на четыре категории: положительный мазок/положительный посев, отрицательный мазок/положительный посев, отрицательный мазок/отрицательный посев без лечения (не ТБ) и отрицательный мазок/отрицательный посев с лечением, основанным на клинических и рентгенологических данных (клинический ТБ).

Выявление легочного ТБ

В этих исследованиях была подтверждена высокая чувствительность Xpert MTB/RIF, когда однократный тест, проводимый непосредственно с мокротой, выявлял 99% больных с положительным мазком/положительным посевом и >80% больных с отрицательным результатом мазка. Для сравнения, однократный прямой мазок, сделанный из того же образца мокроты, что и тест Xpert MTB/RIF, у случаев с положительным посевом имел чувствительность 59,5% (95ИД 56% - 63%). Значительной разницы в специфичности отмечено не было (99%; 95CI 98% - 99%).

Однократный прямой тест Xpert MTB/RIF (чувствительность 90,8%; 95ИД 88% - 93%) выявлял ту же долю от общего числа пациентов с положительным результатом посева, что и однократный посев на среде Левенштейна-Йенсена (чувствительность 89,8%; 95ИД 87% - 92%).

Среди ВИЧ-положительных пациентов с легочным ТБ, подтвержденным посевом, чувствительность Xpert MTB/RIF составила 86% по сравнению с 92% у ВИЧ-отрицательных пациентов. Сочетанная инфекция ВИЧ не оказывала значительного воздействия на работу Xpert MTB/RIF по выявлению пациентов с отрицательным мазком/положительным посевом;

для сравнения - чувствительность микроскопии мазка была значительно снижена (до 47% по сравнению с 65% у ВИЧ-отрицательный пациентов).

Из 120 пациентов с подозрением на ТБ, которые получили отрицательные результаты посева, но лечились от ТБ на основании клинических симптомов, и на фоне терапии у них наблюдалось улучшение, 19,2% имели положительные результаты Xpert MTB/RIF.

Выявление устойчивости к рифампицину

Устойчивость к рифампицину определяется программным обеспечением Xpert MTB/RIF на основе поздних или отсутствующих зондовых сигналов. Чувствительность и специфичность для выявления устойчивости к рифампицину с использованием изначального программного обеспечения составили 98,4% и 96,1% соответственно. На ранней стадии демонстрационных исследований в условиях эксплуатации в ЮАР было зарегистрировано два сигнала о ложноположительных результатах устойчивости к рифампицину на Xpert MTB/RIF. Эти два случая оказались чувствительными по результатам метода молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (использовался в качестве эталонного стандарта), отсутствие мутаций было подтверждено секвенированием, а чувствительность подтверждена фенотипическим ТЛЧ.

Анализ основных причин показал, что ложные сигналы появлялись в результате того, что некоторые молекулярные маяки создавали сигнал чуть позднее того предела, что был установлен программным обеспечением. Анализ результатов из других территорий выявил небольшое количество подобных артефактов.

Поскольку специфичность анализа в отношении устойчивости к рифампицину рассматривалась как очень важный аспект, в особенности в территориях с низкой распространенностью МЛУ, было принято решение об изменении программного обеспечения для всех условий/территорий применения. С этими изменениями чувствительность для выявления устойчивости к рифампицину несколько сократилась до 95.1%, а специфичность увеличилась до 98.4%.

Монорезистентность к рифампицину встречалась редко (1,4%), и общие прогностические ценности для МЛУ с использованием выявления устойчивости к рифампицину были высокими (прогностическая ценность положительного результата составила 92,9%; прогностическая ценность отрицательного результата -98,9%). О случаях контаминации ампликонами не сообщалось.

Неопределенные результаты

Неопределенных результатов Xpert MTB/ было немного – на уровне 2,5%, и повторное тестирование привело к получению действительных результата у 97% пациентов. Для сравнения – общий показатель контаминации для посевов составил 4,7%.

Время на выявление ТБ и устойчивости к рифампицину

Среднее время на выявление ТБ составило <1 дня для Xpert MTB/RIF, 1 день для микроскопии, 17 дней для посева на жидких средах и >30 дней для посева на плотной среде. Устойчивость к рифампицину с помощью Xpert MTB/RIF выявлялась за <1 день, по сравнению в среднем с 75 днями при использовании традиционного фенотипического тестирования.

Время до начала лечения

Влияние скорости на использование результатов было документально зафиксировано в демонстрационных исследованиях: 0,5% результатов Xpert MTB/RIF не были сообщены службам здравоохранения по сравнению с 1,9% результатов микроскопии, 14% результатов посевов и 20% результатов традиционных ТЛЧ.

На этапе валидации, когда результаты Xpert MTB/RIF не использовались для того, чтобы направлять ход терапии, больные ТБ с отрицательным мазком мокроты начинали лечение через 58 дней (срединное значение); на стадии реализации, когда результаты Xpert MTB/RIF использовались для определения тактики терапии, срединное время для начала лечения сократилось до 4 дней.

4.4 Неопубликованные одноцентровые оценочные исследования

Неопубликованные одноцентровые оценочные исследования дали похожие результаты после проведения 4575 тестов Xpert MTB/RIF с зарегистрированной чувствительностью при выявлении ТБ в диапазоне от 70% до 100% у больных с положительными посевами и около 60% - у больных с отрицательным мазком мокроты. Специфичность варьировалась от 91% до 100%. Сводный грубый показатель чувствительности для всех проведенных тестов Xpert MTB/RIF составил 92.5%, а сводный грубый показатель специфичности - 98%. Средняя чувствительность и специфичность для рифампицина составили около 98% и 99% соответственно.

4.5 Операционные и программные аспекты

Надежность

Технические проблемы, выявленные за один год (11 инструментов и 44 модуля) включали: выход из строя модуля (одна территория, один модуль), модуль не обнаружен (две территории, в каждой по одному модулю), картридж, застрявший в модуле (одна территория, один модуль), сообщение об ошибке вследствие высокой температуры (одна территория) и ошибка при распечатке результатов (три территории). В большинстве своем все технические проблемы были быстро разрешены при оказании дистанционной помощи.

Регистрация рабочих температур, которая регулярно проводилась прибором GeneXpert, показала, что максимальная рабочая температура, рекомендованная производителем (30°C), была превышена в нескольких территориях без негативного влияния на прибор или выполнение теста. Однако все приборы GeneXpert были новыми, и данные о надежности работы прибора в течение длительного времени при температуре, превышающей 30 °C, которые бы собирались в течение длительного периода времени, еще отсутствуют.

Фактов о контаминации ДНК зарегистрировано не было, несмотря на то, что 50% операторов не соблюдали инструкции по ежедневной очистке поверхностей прибора дезинфицирующим раствором и этанолом.

При получении новых партий использовались положительные (мокрота с положительным результатом мазка) и отрицательные контроли (реагентный буфер Xpert). Никаких изменений от одной партии продукции к другой или вопросов качества картриджей или буфера не отмечалось.

Обучение

Продолжительность обучения для лаборатории составляла два дня. Навыки оператора до проведения этого обучения не исключали опыта в постановке молекулярных тестов. В основном операторы были микроскопистами, а уровень компьютерной грамотности в большинстве случаев был базовым.

Обучение проводилось с использованием руководства пользователя и презентаций в PowerPoint, подготовленных специалистами FIND. Во время обучения рассматривались следующие вопросы а) как обращаться с компьютером и программным обеспечением GeneXpert; б) этап обработки образца и связанные с ним процедуры биобезопасности; с)

общее представление о контаминации ДНК, включая необходимость обработки поверхностей дезинфицирующим раствором и утилизацию картриджей без их повторного открывания и d) нахождение и устранение неисправностей.

В двух территориях производителем был организован однодневный тренинг на базе Интернет-технологий для более опытных операторов, и необходимый уровень квалификации был достигнут без каких-либо проблем. Обучение выгрузке модулей, необходимой при замене или калибровке, также было проведено компанией-производителем по телефону или через Интернет (на базе Интернет-технологий).

Анонимное анкетирование, проведенное во время начальных валидационных исследований FIND, показало, что пользователи сочли анализ Xpert MTB/RIF очень простым в применении. Уровень удовлетворенности пользователей и независимый от пользователя вывод считываемых данных был очень высоким.

Утилизация отходов

Утилизация картриджей проводилась в соответствии с местными руководствами по утилизации опасных материалов, сходных с теми, что применяются при утилизации контейнеров для мокроты. Важным моментом оказался относительно большой объем образующихся дополнительных отходов по сравнению с микроскопией мазка мокроты (картриджи, емкости из-под буфера и одноразовые пипетки).

Хранение картриджей

В нескольких территориях, участвующих в исследовании, лаборатории не смогли поддерживать температуру ниже 28°C или не имели надлежащего складского помещения. Поэтому картриджи хранились в местах, курирующих работу лабораторий (где обеспечивалось кондиционирование воздуха или была холодная комната), и распределялись приблизительно каждые две недели.

Электроснабжение и резервный источник питания

Все территории, участвующие в исследовании, отмечали частные перебои в подаче электроэнергии (продолжительностью в секунды или минуты), поэтому были установлены небольшие источники бесперебойного питания на 400 Вольт-ампер, которого было достаточно для поддержания работы системы в течение 15-20 минут во время перебоев в электроснабжении. В одной территории, страдающей от длительных отключений электроэнергии (которые длились несколько часов), использовали последовательно соединенные автомобильные аккумуляторы для поддержания работы прибора GeneXpert и компьютера в случае перерывов в подаче электроэнергии без каких-либо очевидных негативных последствий для самого прибора или работы теста.

Требования к соблюдению биологической безопасности

В серии исследований, проведенных в UMDNJ, относительная безопасность процедур Xpert MTB/RIF сравнивалась с обычным приготовлением мазков для прямой микроскопии КУМ. Обработка мокроты реактивом в соотношении 3:1 исключала рост *M. tuberculosis* во всех последующих посевах, в то время как соотношение 2:1 достигало инактивационного эффекта $>6 \log_{10}$ КОЕ/мл *M. tuberculosis* с 15-минутной экспозицией. Исследования аэролизации показали, что в приборе во время его работы не образуются поддающиеся обнаружению инфекционные аэрозоли, и посев жидкости из картриджа дал 100% отрицательных культур.

4.6 Моделирование экономической эффективности

Данные, полученные из трех территорий с разной эпидемиологической ситуацией (Азербайджан, Индия, ЮАР) указывают на то, что использование Xpert MTB-RIF значительно повышало выявление случаев ТБ (приблизительно на 30%), при использовании в качестве замены или дополнения к микроскопии. Использование Xpert MTB/RIF в качестве замены традиционного посева и ТЛЧ также значительно повышало выявление случаев МЛУ-ТБ (приблизительно в три раза). Капитальные и текущие расходы на Xpert MTB/RIF значительно превышали расходы на микроскопию мазка, хотя были сходными с расходами на проведение посевов и тестов на лекарственную чувствительность. Общая стоимость на один выявленный случай значительно варьировалась по странам, но в среднем стоимость сценария замены была на 8% - 11% выше из расчета на приобретенные годы жизни, скорректированные на потерю трудоспособности, все равно оставаясь в приемлемых пределах экономической эффективности в соответствии с критериями ВОЗ.

5. Стратегические рекомендации

Процесс GRADE подтвердил основательность доказательной базы для поддержки широкомасштабного использования Xpert MTB/RIF с целью выявления ТБ и устойчивости к рифампицину и привел к разработке следующих основных рекомендаций:

- 1. Xpert MTB/RIF следует использовать в качестве изначального диагностического теста у людей с подозрением на наличие МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ.** (Настоятельная рекомендация)
- 2. Xpert MTB/RIF можно рассматривать в качестве теста, следующего после микроскопии в территориях, где МЛУ-ТБ и ВИЧ вызывает меньше опасений, особенно при дальнейшем тестировании образцов с отрицательным мазком мокроты.** (Условная рекомендация, признающая необходимость привлечения значительных ресурсов)

Примечания:

Эти рекомендации применимы для использования Xpert MTB/RIF при работе с образцами мокроты (включая осадок из деконтаминированных образцов). Данные по использованию Xpert MTB/RIF при работе с внелегочными образцами все еще ограничены.

Эти рекомендации поддерживают использование одного образца мокроты для диагностического тестирования, при этом признавая тот факт, что большее количество образцов повышает чувствительность Xpert MTB/RIF, но требует привлечения значительных ресурсов.

Эти рекомендации также применимы к детям на основании обобщения данных по взрослым и с признанием ограничений микробиологической диагностики ТБ (включая МЛУ-ТБ) у детей.

Доступ к проведению традиционной микроскопии, посевов и ТЛЧ все еще необходим для мониторинга терапии, обзоров распространенности и/или эпиднадзора, а также для восстановления изолятов для тестирования лекарственной чувствительности к препаратам, отличным от рифампицина (включая препараты второго ряда)

6. Рекомендации по внедрению

Как в случае с любой новой технологией, был определен целый ряд вопросов, связанных с внедрением теста, без которых использование Xpert MTB/RIF не было бы оптимальным. Эти вопросы включали в себя:

- **Размещение:** Xpert MTB/RIF подходит для использования на **районном и муниципальном уровнях**. Хотя тестирование с помощью Xpert MTB/RIF не требует дополнительного лабораторного оборудования, этому устройству в силу его сложности необходимо обеспечить надлежащие условия, т.е. стабильное и бесперебойное электропитание во избежание перерывов в процедуре и последующей потери результатов, защита от кражи, наличие соответствующего складского помещения для хранения картриджей, сотрудники для проведения тестирования, а также соблюдение процедур биобезопасности подобных тем, что применяются при микроскопии;
- Принятие Xpert MTB/RIF не исключает необходимости в проведении традиционных исследований микроскопии мазка, посевов и ТЛЧ. Микроскопия и/или посевы остаются необходимыми для мониторинга лечения, так как маловероятно, что исследование, в основе которого лежит выделение ДНК, окажется подходящим для этой цели. **Таким образом, Xpert MTB/RIF не следует использовать для мониторинга лечения.** В дополнение к этому, традиционные посевы и ТЛЧ все еще нужны для выявления устойчивости к противотуберкулезным препаратам, отличным от рифампицина.
- При выборе места для размещения системы и алгоритмов использования Xpert MTB/RIF следует руководствоваться **конкретной эпидемиологической ситуацией в стране** (ТБ, ВИЧ и МЛУ-ТБ), **наличием имеющихся ресурсов** и ожидаемой **экономической эффективностью**. Предварительные диагностические алгоритмы включены в документ ВОЗ «*Быстрое внедрение Xpert MTB/RIF*», 2011.
- Расходы на тестирование следует оценить относительно пользы для общественного здравоохранения и пациентов, включая непосредственную экономию денежных средств, связанную с сокращенными задержками в диагностическом процессе, медицинскими и социальными выгодами, а также сокращение распространения инфекции вследствие проведения раннего и надлежащего лечения.
- Страны, которые уже используют метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами для быстрой диагностики устойчивости к рифампицину, могут внедрять Xpert MTB/RIF на более низком уровне лабораторной службы (обычно на областном/краевом или районном уровне) при условии, что метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами подходит для тестирования с высокой пропускной способностью на центральном/региональном уровне лабораторной службы. (<http://www.who.int/tb/laboratory/en/>);
- Прогностическая ценность отрицательного результата для определения устойчивости к рифампицину при помощи анализа MTB/RIF превышает 99% в территориях, как с низкой, так и с высокой распространенностью устойчивости к рифампицину, т.е. отрицательный результат точно исключает возможность наличия устойчивости к рифампицину, и никакие дальнейшие тестирования для подтверждения отрицательного результата не требуются.

- Прогностическая ценность положительного результата для определения устойчивости к рифампицину при помощи анализа MTB/RIF превышает 90% в территориях или в группах пациентов, где распространенность устойчивости к рифампицину превышает 15%. Прогностическая ценность положительного результата находится в диапазоне от 71% до 84% там, где устойчивость к рифампицину регистрируется на уровне 5% - 10%, и снижается до менее 70% в условиях, где распространенность устойчивости к рифампицину находится на уровне ниже 5%. В таких условиях положительные результаты MTB/RIF следует подтверждать традиционным ТЛЧ или метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами. Прогностическую ценность положительного результата тестирования устойчивости к рифампицину при помощи Xpert MTB/RIF можно значительно улучшить с помощью оценки риска, тщательно проводимой среди отдельно взятых пациентов, и при целевом тестировании Xpert MTB/RIF, как описано в документе ВОЗ «Быстрое внедрение Xpert MTB/RIF», 2011.
- Решение о внедрении Xpert MTB/RIF должно быть принято Министерствами здравоохранения (МЗ) **в контексте национальных планов для надлежащего ведения случаев ТБ, МЛУ-ТБ и ВИЧ-ассоциированного ТБ**, включая разработку стратегий скрининга, соответствующих условиям страны, своевременный доступ к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда гарантированного качества, а также соответствующие механизмы оказания медицинской помощи.
- Принятие теста Xpert MTB/RIF должно проходить **поэтапно** в контексте национальных планов укрепления лабораторий, принимая во внимание, что система GeneXpert также может обеспечить платформу для других диагностических услуг и снижение расходов на предоставление комплексных лабораторных услуг.
- Поскольку Xpert MTB/RIF выявляет устойчивость лишь к рифампицину, страны с документально подтвержденными и подозреваемыми случаями **ШЛУ-ТБ** должны обеспечить или расширить возможности проведения традиционных культуральных исследований и **ТЛЧ к препаратам второго ряда** для тестирования гарантированного качества в соответствии с современными рекомендациями и указаниями ВОЗ.
- Картриджи для Xpert MTB/RIF и реактивы для образцов следует хранить при температуре 2-28°C в соответствии с рекомендациями производителя. Упаковки картриджей весьма объемны и требуют наличия **значительного складского пространства**.
- Максимальная пропускная способность одной четырехмодульной системы GeneXpert составляет **20 образцов в день**. Поэтому для лабораторий с большей нагрузкой потребуется несколько четырехмодульных систем или более мощная система (16 или более модулей), что повлечет за собой соответствующие расходы и последствия в отношении соблюдения требований хранения.
- В настоящее время производитель рекомендует ограничить **рабочую температуру окружающей среды** для системы GeneXpert до 30°C максимум. В условиях, где рабочая температура окружающей среды регулярно превышает 30°C, рекомендуется рассмотреть возможность кондиционирования воздуха в помещениях, где проводится тест.
- Срок хранения картриджей Xpert MTB/RIF составляет 18 месяцев, что является сложной проблемой для относительно малодоступных территорий со сложными процедурами таможенного оформления. Обычно картриджи Xpert MTB/RIF отправляются заказчику с гарантированным производителем сроком хранения, как минимум, 6-9 месяцев с даты

отправки. Таким образом, необходимо организовать **управление запасами** на основании их использования, срока годности и времени выполнения заказа на новые поставки.

- Для модулей GeneXpert требуется **ежегодная калибровка**, которую должна проводить уполномоченная организация или компания, или обмен старых модулей на откалиброванные. С поставщиком необходимо обсудить подробный коммерческий контракт и план обслуживания клиентов, которые гарантируют достаточные и постоянные поставки картриджей, таможенное оформление, техническое обслуживание, калибровку, а также ремонт и замену.
- Чтобы пациенты воспользовались преимуществами быстрой диагностики, необходимо установить механизмы **быстрого сообщения** результатов Xpert MTB/RIF клиницистам и обеспечить доступ к соответствующему лечению.
- Капитальные и текущие расходы на Xpert MTB/RIF значительно превышают расходы на микроскопию и подобны расходам на проведение традиционных посевов и ТЛЧ. Ожидается, что цены производителя (и таким образом закупочные цены) значительно снизятся по мере роста спроса на эту продукцию и объемов производства. FIND договорился об установлении льготных цен на Xpert MTB/RIF для государственного сектора здравоохранения развивающихся стран. Более подробную информацию можно найти на сайте: <http://finddiagnostics.org>.

7. Научные исследования

В связи с внедрением теста Xpert MTB/RIF и его влиянием на диагностику ТБ и МЛУ-ТБ, а также на ведение пациентов, был определен целый ряд вопросов для операционных исследований. Чтобы эти вопросы не остановили или не задержали внедрение Xpert MTB/RIF, приоритетными вопросами научных исследований являются следующие:

- Оценка предварительных диагностических алгоритмов в разных эпидемиологических и географических условиях и популяциях пациентов;
- Экономическая эффективность и выгодность затрат на Xpert MTB/RIF в разных программных условиях;
- Оценка использования Xpert MTB/RIF при работе с внелегочным и ТБ у детей;
- Оценка воздействия от внедрения Xpert MTB/RIF на сокращение задержек в диагностическом процессе и времени для начала соответствующего лечения.
- Оценка воздействия от внедрения Xpert MTB/RIF на обеспечение доступа к лечению и результаты лечения, особенно среди групп населения, с которыми сложно установить контакт.

Ключевые вопросы операционных исследований, посвященных Xpert MTB/RIF, описаны в документе ВОЗ «Быстрое внедрение Xpert MTB/RIF, 2011».

8. Планы поддержки внедрения Xpert MTB/RIF

Во время проведения Глобальной консультации, организованной ВОЗ и проведенной с 30 ноября по 2 декабря 2010 г., обсуждались вопросы внедрения этой технологии для расширения масштабов использования Xpert MTB/RIF и достигнутый широкий консенсус в отношении дальнейших шагов. Ключевыми результатами консультации стали соглашение по предварительным диагностическим алгоритмам, планирование использования Xpert MTB/RIF в группах риска на разных уровнях служб здравоохранения и вопросы внедрения технологии для программного внедрения Xpert MTB/RIF для оптимизации использования и преимуществ этой технологии. Предварительные диагностические алгоритмы были изначально разработаны в консультации с соответствующими рабочими группами Партнерства «Остановить ТБ» (ГЛИ, МЛУ-ТБ, распространения DOTS и ТБ/ВИЧ), подробно обсуждены и пересмотрены во время проведения Глобальной консультации.

В марте 2010 г. Департамент «Остановить ТБ» ВОЗ подготовил документ, посвященный быстрому внедрению Xpert MTB/RIF, который был распространен по электронной почте и размещен на различных веб-сайтах заинтересованных сторон. В документе описываются требования к систематическому развертыванию Xpert MTB/RIF в условиях с разной эпидемиологической ситуацией и разными ресурсами, с целью будущего широкомасштабного внедрения этой технологии на основе программных данных, собранных на этапе развертывания. Документ содержит предварительные диагностические алгоритмы, рекомендуемые подходы к ведению пациентов, а также операционные/логистические аспекты, которые предстоит рассматривать во время внедрения Xpert MTB/RIF.

В сотрудничестве с партнерами ВОЗ будет осуществлять глобальную координацию внедрения теста Xpert во избежание дублирования усилий. На фазе внедрения теста будет открыт специальный веб-сайт для отражения на карте территорий, которые применяют Xpert MTB/RIF, для обмена информацией о проблемах, связанных с рабочим процессом в территориях, и о предпринимаемых коррективных мерах. Странам и партнерам, приступающим к внедрению Xpert MTB/RIF, рекомендуется объединить усилия, использовать предварительные диагностические алгоритмы и содействовать стандартизированному сбору данных. В конце 2011 г. ВОЗ созывает совещание для тех, кто первыми начали внедрение этого теста, для обмена данными и анализом полученного опыта. Результаты и последующее совершенствование стратегий тестирования фазы внедрения Xpert MTB/RIF будут использоваться для расширения масштабов этого процесса на уровне страны.

9. ССЫЛКИ

1. Schünemann H.J., Oxman A.D., Brozek J., Glasziou P., Jaeschke R., Vist G.E., Williams J.W., Jr., Kunz R., Craig J., Montori V.M., Bossuyt P., Guyatt G.H. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 2008;336:1106-1110. PMID: 18483053
2. WHO STAG-TB Report 2010. Available at: http://www.who.int/tb/advisory_bodies/stag_tb_report_2010.pdf.
3. Xpert MTB/RIF: Expert Group Meeting Report. WHO, Geneva. September 2010. Available at: <http://www.who.int/tb/laboratory/en/>
4. WHO Framework for Implementing TB Diagnostics, 2011. Available at: http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicy_framework_mar2011.pdf
5. Rapid Implementation of Xpert MTB/RIF. WHO, Geneva WHO/HTM/TB/2011.2, 2011. Available at: <http://www.who.int/tb/laboratory/en/>

ПУБЛИКАЦИИ

1. Banada PP, Sivasubramani SK, Blakemore R, Boehme C, Perkins MD, Fennelly K, et al. Containment of bioaerosol infection risk by the Xpert MTB/RIF assay and its applicability to point-of-care settings. *Journal of Клиническая работа Микробиология*, 2009. Oct;48(10):3551-7.
2. Blakemore R, Story E, Helb D, Kop J, Banada P, Owens MR, et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. *Journal of Клиническая работа Микробиология*, 2009. Jul;48(7):2495-501.
3. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *The New England Journal of Medicine*, 2010; Sep;363(11):1005-15.
4. Boehme CC, Nichol MP, Nabeta P, et al. Feasibility, Диагностическая точность, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011 Published online April 19, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60438-8.
5. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *Journal of Клиническая работа Микробиология* 2010. Jan;48(1):229-37.
6. Marlowe EM, Novak-Weekley SM, Cumpio J, et al. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for the direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex from respiratory specimens. *Journal of Клиническая работа Микробиология* 2011. Published online 2 February, 2011 DOI:10.1128/JCM.02214-10.
7. Moure R, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and rifampin resistance in smear-negative клиническая работа samples by use of an integrated real-time PCR method. *Journal of Клиническая работа Микробиология*. 2011 Mar;49(3):1137-9.
8. Small PM, Pai M. Tuberculosis diagnosis-time for a game change. *The New England Journal of Medicine* 2010. Sep 9;363(11):1070-1.
9. Theron G, Peter J, et al. Evaluation of the Xpert® MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* published ahead of print on April 14, 2011 as doi:10.1164/rccm.201101-0056OC.
10. Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. Xpert((R)) MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2010. Oct;10(7):937-46.

ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПОСТЕРЫ

1. Catharina C Boehme, Pamela Nabeta, Girts Skenders, Tatiana Caceres, Lee Christel, David Alland, Martin Jones and Mark D Perkins. First evaluation of Xpert MTB prototype assay for rapid detection of pulmonary TB and MDR TB in Peru and Latvia. IUATLD, Paris, October 2008.
2. S. Naidoo (Lancet Laboratories, South Africa). Evaluation of GeneXpert MTB/RIF assay on pulmonary and extrapulmonary samples in a high throughput routine laboratory. ECCMID, Vienna, April, 2010.

3. S. Naidoo (Lancet Laboratories, South Africa). Evaluation of Xpert MTB/RIF assay on pulmonary samples in a high throughput routine laboratory. Pathvine Congress, Cape Town, August, 2010.
4. P. Ioannidis, D. Papaventsis, S. Nikolaou, S. Karabela, M. Panagi, A. Raftopoulou, E. Konstantinidou, I. Marinou, S. Kanavaki (National Reference Laboratory, Greece) Evaluation of GeneXpert MTB/RIF Assay for MTB Detection and Rifampicin resistance in Athens, Greece. 31st Annual ESM Congress, Bled, Slovenia, July 2010.
5. Nataša Fajfar, Urška Bidovec-Stojkovič, Manca Žolnir-Dovč (University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Slovenia) Evaluation of GeneXpert MTB/RIF assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance in a routine laboratory setting in Slovenia. 31st Annual ESM Congress, Bled, Slovenia, July 2010.
6. M.T. Tórtola, L. Nieto, M.G. Codina, N. Martín-Casabona (Microbiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona) Detection of *M. tuberculosis* and rifampicin-resistance using a commercial PCR real time technique in respiratory and extrapulmonary samples. 31st Annual ESM Congress, Bled, Slovenia, July 2010.
7. B. Malbruny, G. Le Marrec, K. Courageux, R. LeClerq, V. Cattoir (Service de Microbiologie, CHU Côte de Nacre, Caen, France). Rapid and Efficient Detection of *Mycobacterium tuberculosis* by the Cepheid Xpert MTB/RIF Assay, ICAAC, Boston, September 2010.
8. T. Bodmer, and A. Ströhle (University of Berne, Switzerland). Diagnosing pulmonary tuberculosis in a low prevalence setting: the Xpert[®] MTB/RIF test. ESM, 2010.
9. S. Filippo, Mitchelmore I, Pillai P, Mulla R (Luton and Dunstable Hospital NHS Foundation Trust, UK), Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* using Cepheid Xpert[™] MTB/RIF PCR. HPA conference, 2010

10. Таблицы GRADE

Таблица 1. Характеристика данных GRADE: Тест Xpert MTB/RIF в качестве замены традиционного посева и ТЛЧ в многоцентровых оценочных и демонстрационных исследованиях, координированных Фондом для новых инновационных диагностических средств (FIND)

Кол-во участников (исследований)	Дизайн исследования	Ограничения	Косвенность	Непоследовательность	Погрешность	Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Качество данных (GRADE)	Важность
А. Результат: Диагностическая точность при выявлении легочного ТБ								
Подлинно положительные								
1,275 (10) ^{A1}	Поперечный	Значительные (-1) ^{A2}	Без значительной косвенности ^{A3}	Без значительной непоследовательности ^{A4}	Без значительной погрешности ^{A5}	Маловероятна ^{A6}	Умеренное ⊕⊕⊕○	Важный (7-9)
Подлинно отрицательные								
2,447 (10) ^{A1}	Поперечный	Значительные (-1) ^{A2}	Без значительной косвенности ^{A3}	Без значительной непоследовательности ^{A4}	Без значительной погрешности ^{A5}	Маловероятна ^{A6}	Умеренное ⊕⊕⊕○	Важный (7-9)
Ложноположительные								
31 (10) ^{A1}	Поперечный	Значительные (-1) ^{A2}	Без значительной косвенности ^{A3}	Без значительной непоследовательности ^{A4}	Без значительной погрешности ^{A5}	Маловероятна ^{A6}	Умеренное ⊕⊕⊕○	Важный (7-9)
Ложноотрицательные								
118(10) ^{A1}	Поперечный	Значительные (-1) ^{A2}	Без значительной косвенности ^{A3}	Без значительной непоследовательности ^{A4}	Без значительной погрешности ^{A5}	Маловероятна ^{A6}	Умеренное ⊕⊕⊕○	Важный (7-9)
В. Результат: Диагностическая точность при выявлении устойчивости к рифампицину								
Подлинно положительные								
376 (10) ^{A1}	Поперечный	Значительные (-1) ^{A2}	Без значительной косвенности ^{A3}	Без значительной непоследовательности ^{A4}	Без значительной погрешности ^{A5}	Маловероятна ^{A6}	Умеренное ⊕⊕⊕○	Важный (7-9)
Подлинно отрицательные								
1,171(10) ^{A1}	Поперечный	Значительные (-1) ^{A2}	Без значительной косвенности ^{A3A3}	Без значительной непоследовательности ^{A4}	Без значительной погрешности ^{A5}	Маловероятна ^{A6}	Умеренное ⊕⊕⊕○	Важный (7-9)
Ложноположительные								
21(10) ^{A1}	Поперечный	Значительные (-1) ^{A2}	Без значительной косвенности ^{A3}	Без значительной непоследовательности ^{A4}	Без значительной погрешности ^{A5}	Маловероятна ^{A6}	Умеренное ⊕⊕⊕○	Важный (7-9)
Ложноотрицательные								
14(10) ^{A1}	Поперечный	Значительные (-1) ^{A2}	Без значительной косвенности ^{A3}	Не значительное ^{A4}	Без значительной погрешности ^{A5}	Маловероятна ^{A6}	Умеренное ⊕⊕⊕○	Важный (7-9)

Сноски:

¹ Качество данных было оценено как высокое (без вычета баллов), умеренное (с вычетом 1 балла), низкое (с вычетом 2 баллов) или очень низкое (с вычетом >2 баллов) на основании пяти критериев: ограничения исследований, косвенность данных, непоследовательность результатов в исследованиях, погрешность в сводных расчетных данных и вероятность систематической ошибки. Для каждого результата качество данных расценивалось как высокое, т.к. все исследования были поперечными или когортными, в них включались пациенты с подозрением на ТБ и МЛУ-ТБ. При рассмотрении подлинно положительных, подлинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов градация данных считалась одинаковой.

^{A1} Чувствительность и специфичность теста Xpert MTB/RIF для выявления ТБ были определены с использованием традиционного культурального исследования, которое проводилось как индексный тест в 10 исследованиях, координированных Фондом FIND. Эти исследования также включали оценку чувствительности и специфичности системы Xpert MTB/RIF для выявления устойчивости к рифампицину с использованием традиционного ТЛЧ в качестве индексного теста. Несоответствия результатов по устойчивости к рифампицину были разрешены при помощи секвенирования *rroB*.

^{A2} Ограничения результатов были оценены с использованием системы оценки QUADAS. Было отмечено, что большинство исследований не включало детей, и что исследования проводились в крупных городах вследствие необходимости проведения культуральных исследований и ТЛЧ гарантированного качества, как эталонных методов. Поскольку изначально планировалось использовать тест на областном/краевом и районном уровнях, качество данных было снижено.

^{A3} Диагностическая точность считалась заместителем важных для пациента результатов.

^{A4} Значительной разнородности в исследованиях не наблюдалось; в условиях с разной эпидемиологической ситуацией регистрировалась последовательность в показателях чувствительности и специфичности.

^{A5} Сводная чувствительность, выведенная в результате исследований, сузила доверительный интервал .

^{A6} Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, была признана весьма маловероятной, т.к. Xpert MTB/RIF –это новый тест, произведенный одним изготовителем, который доступен лишь небольшому числу исследователей.

Таблица 2. Сводная информация GRADE о полученных данных – диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF в многоцентровых клинических валидационных исследованиях

<p><u>Вопрос анализа:</u> Какова диагностическая точность Xpert MTB/RIF при i) выявления легочного туберкулеза; и ii) выявления устойчивости к рифампицину? <u>Пациенты/популяция:</u> Взрослые пациенты с подозрением на легочный туберкулез (для выявления ТБ); подтвержденные случаи ТБ (для выявления устойчивости к рифампицину) <u>Место проведения:</u> многоцентровые клинические валидационные исследования <u>Индексный тест:</u> традиционный посев и ТЛЧ <u>Важность:</u> Быстрый, точный, простой тест мог бы заменить традиционный посев и ТЛЧ и расширить рамки тестирования до более низких уровней служб здравоохранения <u>Исходный эталон:</u> Традиционная микроскопия, посев, тестирование лекарственной чувствительности, клинический диагноз легочного ТБ <u>Исследования :</u> Поперечное или когортное</p>					
Результаты: ПП, ПО, ЛП, ЛО	Эффект % (95% ДИ)	Кол-во участников (исследований)	Что означают эти результаты при 10% распространенности среди больных с подозрением на ТБ, прошедших скрининг на ТБ?	Что означают эти результаты при 30% распространенности среди больных с подозрением на ТБ, прошедших скрининг на ТБ?	Качество данных
Диагностическая точность для <i>M. tuberculosis</i>					
<p>Все образцы</p> <p>КУМ положительный мазок/положительный посев</p> <p>КУМ отрицательный мазок/положительный посев</p>	<p>Чувствительность 92% (90, 94) Специфичность 99% (98, 100)</p> <p>Чувствительность 98% (97, 99)</p> <p>Чувствительность 72% (65, 79)</p>	1341 (5)	С распространенностью 10%, у 100/1000 пациентов будет ТБ. Из них 92 (ПП) будут выявлены; 8 (ЛО) будут пропущены тестом Xpert MTB/RIF. Из 900 пациентов без ТБ, 891 (ПО) не будут лечиться; 9 (ЛП) могут получать не требующееся им лечение.	С распространенностью 30%, у 300/1000 будет ТБ. Из них 276 (ПП) будут выявлены; 24 (ЛО) будут пропущены тестом Xpert MTB/RIF. Из 700 пациентов без ТБ, 693 (ПО) не будут лечиться; 7 (ЛП) могут получать не требующееся им лечение.	Умеренное ⊕⊕⊕○
Диагностическая точность для устойчивости к рифампицину	Эффект % (95% ДИ)	Кол-во участников (исследований)	Что означают эти результаты при 10% распространенности устойчивости к рифампицину среди больных ТБ?	Что означают эти результаты при 30% распространенности устойчивости к рифампицину среди больных ТБ?	Качество данных
<p>Все образцы</p>	<p>Чувствительность 98% (94, 99) Специфичность 98% (96, 99)</p>	720 (5)	С распространенностью 10%, 100/1000 будут устойчивыми к рифампицину. Из них 98 (ПП) будет выявлено; 2 (ЛО) будут пропущены тестом Xpert MTB/RIF. Из 900 пациентов с ТБ чувствительным к рифампицину 891 (ПО) не будут лечиться от МЛУ; 9 (ЛП) могут получать не требующееся им лечение.	С распространенностью 30%, 300/1000 будут устойчивыми к рифампицину. Из них 294 (ПП) будет выявлено; 6 (ЛО) будут пропущены тестом Xpert MTB/RIF. Из 700 пациентов с ТБ чувствительным к рифампицину 693 (ПО) не будут лечиться от МЛУ, 7 (ЛП) могут получать не требующееся им лечение МЛУ.	Умеренное ⊕⊕⊕○

Таблица 3. Сводная информация GRADE о полученных данных – диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF в многоцентровых клинических валидационных исследованиях

<p><u>Вопрос анализа:</u> Какова диагностическая точность Xpert MTB/RIF при i) выявления легочного туберкулеза; и ii) выявления устойчивости к рифампицину? <u>Пациенты/популяция:</u> Взрослые пациенты с подозрением на легочный туберкулез (для выявления ТБ); подтвержденные случаи ТБ (для выявления устойчивости к рифампицину) <u>Место проведения:</u> многоцентровые клинические валидационные исследования <u>Индексный тест:</u> традиционный посев и ТЛЧ <u>Важность:</u> Быстрый, точный, простой тест мог бы заменить традиционный посев и ТЛЧ и расширить рамки тестирования до более низких уровней служб здравоохранения <u>Исходный эталон:</u> Традиционная микроскопия, посев, тестирование лекарственной чувствительности, клинический диагноз легочного ТБ <u>Исследования:</u> Поперечное или когортное</p>					
Результаты: ПП, ПО, ЛП, ЛО	Эффект % (95% ДИ)	Кол-во участников (исследований)	Что означают эти результаты при 10% распространенности среди больных с подозрением на ТБ, прошедших скрининг на ТБ?	Что означают эти результаты при 30% распространенности среди больных с подозрением на ТБ, прошедших скрининг на ТБ?	Качество данных
Диагностическая точность для МТБ					
Все образцы	Чувствительность 91% (88, 93) Специфичность 99% (98, 99)	2,530 (6)	С распространенностью 10% у 100/1000 будет ТБ. Из них 91 (ПП) будет выявлен; 9 (ЛО) будут пропущены тестом Xpert MTB/RIF. Из 900 пациентов без ТБ 891 (ПО) не будут лечиться; 9 (ЛП) могут получать не требующееся им лечение.	С распространенностью 30%, у 300/1000 будет ТБ. Из них 273 (ПП) будет выявлено; 27 (ЛО) будут пропущены тестом Xpert MTB/RIF. Из 700 пациентов без ТБ 693 (ПО) не будут лечиться; 7 (ЛЛП) могут получать не требующееся им лечение.	Умеренное ⊕⊕⊕○
КУМ положительный мазок/положительный посев	Чувствительность 99% (97-100)				
КУМ отрицательный мазок/положительный посев	Чувствительность 80% (75, 84)				
Диагностическая точность для устойчивости к рифампицину	Эффект % (95% ДИ)	Кол-во участников (исследований)	Что означают эти результаты при 10% распространенности устойчивости к рифампицину среди больных ТБ?	Что означают эти результаты при 30% распространенности устойчивости к рифампицину среди больных ТБ?	Качество данных
Все образцы	Чувствительность 95% (91, 97) Специфичность 98% (97, 99)	2,530(6)	С распространенностью 10%, 100/1000 будут устойчивыми к рифампицину. Из них 95 (ПП) будет выявлено; 5 (ЛО) будут пропущены тестом Xpert MTB/RIF. Из 900 пациентов с ТБ чувствительным к рифампицину 882 (ПО) не будут лечиться от МЛУ; 12 (ЛП) могут получать не требующееся им лечение МЛУ.	С распространенностью 30%, 300/1000 будут устойчивыми к рифампицину. Из них 285 (ПП) будет выявлено; 15(ЛО) будут пропущены тестом Xpert MTB-RIF. Из 700 пациентов с ТБ чувствительным к рифампицину 686 (ПО) не будут лечиться от МЛУ; 14 (ЛП) могут получать не требующееся им лечение МЛУ.	Умеренное ⊕⊕⊕○

Таблица 4. Сводная информация GRADE о полученных данных – диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF в одноцентровых неопубликованных исследованиях ¹

<p>Вопрос анализа: Какова диагностическая точность Xpert MTB/RIF при i) выявления легочного туберкулеза; и ii) выявления устойчивости к рифампицину? Пациенты/популяция: Взрослые пациенты с подозрением на легочный туберкулез (для выявления ТБ); подтвержденные случаи ТБ (для выявления устойчивости к рифампицину) Место проведения: многоцентровые клинические валидационные исследования Индексный тест: традиционный посев и ТЛЧ Важность: Быстрый, точный, простой тест мог бы заменить традиционный посев и ТЛЧ и расширить рамки тестирования до более низких уровней служб здравоохранения Эталонный стандарт: Смешанные эталонные стандарты (посев на среде Левенштейна-Йенсена, гистология/цитология, АДА для СМЖ и биологических жидкостей, КТ для СМЖ, контрольные исследования на 3-месяце лечения) Исследования: Поперечное или когортное</p>					
Результаты: ПП, ПО, ЛП, ЛО	Грубый сводный эффект %¹	Кол-во участников (исследований)	Что означают эти результаты при 10% распространенности среди больных с подозрением на ТБ, прошедших скрининг на ТБ?	Что означают эти результаты при 30% распространенности среди больных с подозрением на ТБ, прошедших скрининг на ТБ?	Качество данных
Диагностическая точность для МТБ					
Все образцы легочные и внелегочные	Чувствительность 92.5% Специфичность 98.0%	4373 (10)	С распространенностью 10%, у 100/1000 будет ТБ. Из них 92 (ПП) будет выявлено; 8 (ЛО) будут пропущены тестом Xpert MTB/RIF. Из 900 пациентов без ТБ 882 (ПО) не будут лечиться; 18 (ЛП) могут получать не требующееся им лечение.	С распространенностью 30%, 300/1000 будет ТБ. Из них 278 (ПП) будет выявлено; 12(ЛО) будут пропущены тестом Xpert MTB/RIF. Из 700 пациентов без ТБ 686(ПО) не будут лечиться; 14 (ЛП) могут получать не требующееся им лечение.	Умеренное ⊕⊕⊕○
Диагностическая точность для устойчивости к рифампицину	Сводный эффект %	Кол-во участников (исследований)	Что означают эти результаты при 10% распространенности устойчивости к рифампицину среди больных ТБ?	Что означают эти результаты при 30% распространенности устойчивости к рифампицину среди больных ТБ?	Качество данных
Все образцы (легочные и внелегочные)	Чувствительность 98.6% Специфичность 98.8%	917(3)	С распространенностью 10%, 100/1000 будут устойчивы к рифампицину. Из них 98 (ПП) будет выявлено; 2 (ЛО) будут пропущены тестом Xpert MTB/RIF. Из 900 пациентов с ТБ чувствительным к рифампицину 889 (ПО) не будут лечиться от МЛУ; 11 (ЛП) могут получать не требующееся им лечение МЛУ.	С распространенностью 30%, 300/1000 будут устойчивы к рифампицину. Из них 296 (ТР) будет выявлено; 4(FN) будут пропущены тестом Xpert MTB/RIF. Из 700 пациентов с ТБ чувствительным к рифампицину 692(TN) не будут лечиться от МЛУ; 8 (FP) могут получать не требующееся им лечение МЛУ.	Умеренное ⊕⊕⊕○

¹ Эти исследования оценивались индивидуально и рассчитаны значения грубой сводной чувствительности и специфичности, т.к. мета-анализ был невозможен, принимая во внимание непостоянный характер дизайна исследований, использование различных эталонных стандартов и наличие лишь предварительных данных. В результате качество данных было снижено (по косвенности) на один балл.

11. Приложения

Приложение 1: Члены Экспертной группы Хpert МТВ/РИF

Приложение 2: Сотрудники ВОЗ

Приложение 3: Члены группы STAG-TB

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Члены Экспертной группы Xpert MTB/RIF

Dr Richard M. Anthony, PhD
Research Coordinator Tuberculosis
KIT Biomedical Research Royal Tropical Institute
Meibergdreef 39
1105 AZ Amsterdam
The Netherlands
E-mail: R.Anthony@kit.nl
Область компетенции: Научно-исследовательская работа, молекулярная микробиология, разработка средств диагностики

Dr Rachel Bauquerez
Общественное здравоохранение Officer
Subgroup on Introducing New Approaches and Tools (INAT Subgroup)
The Global Fund
E-mail: Rachel.Bauquerez@theglobalfund.org
Область компетенции: общественное здравоохранение, финансирование/донорская организация

Dr Catharina Boehme
FIND
Foundation for Innovative New Diagnostics
Avenue de Budé 16
1202 Geneva
Switzerland
E-mail: catharina.boehme@finddiagnostics.org
Область компетенции: ТБ, научно-исследовательская работа, разработка средств диагностики, опыт работы с развивающимися странами

Dr Jeremiah Muhwa Chakaya
Chief Research Officer
Kenya Medical Research Institute
Center for Respiratory Diseases Research
00100 Nairobi
Kenya
E-mail: chakaya@materkenya.com; chakaya.jm@gmail.com
Область компетенции: ТБ, научно-исследовательская работа, клиническая работа, общественное здравоохранение, опыт работы с развивающимися странами, конечный пользователь (национальная программа борьбы с ТБ)

Dr Daniela Maria Cirillo, MD PhD
Head, Emerging Bacterial Pathogens Unit

San Raffaele Scientific Institute
Via Olgettina 58
20132 Milan Italy
E-mail: cirillo.daniela@hsr.it
Область компетенции: ТБ, научно-исследовательская работа Клиническая работа, Микробиология, опыт работы с развивающимися странами

Dr Frank Cobelens
Senior Epidemiologist
Research Unit KNCV
Parkstraat 17, Postbus 146
2514 CC The Hague
Netherlands
E-mail: cobelensf@kncvtbc.nl
Область компетенции: ТБ, научно-исследовательская работа, эпидемиология, опыт работы с развивающимися странами

Dr Gerrit Coetzee
Head
National Tuberculosis Reference Laboratory
National Health Laboratory Service
P.O. Box 1038
Cnr Hospital De Karte Street
Braamfontein
2000 - Johannesburg
South Africa
E-mail: dcoetzee@phfm.uct.ac.za
Область компетенции: ТБ, клиническая работа, микробиология, опыт работы с развивающимися странами

Dr Saidi M. Egwaga
Programme Manager
Ministry of Health and Social Welfare
National TB and Leprosy Programme
P.O. Box 9083
Dar Es Salaam
United Republic of Tanzania
E-mail: tantci@intafrica.com
Область компетенции: конечный пользователь (национальная программа борьбы с ТБ), опыт работы с развивающимися странами

Ms Christy Hanson
US Agency for International Development (USAID)

USAID/BGH/HIDN/ID
3.7.23, 3rd Floor
Ronald Reagan Building
20523-5900 - Washington, DC
United States of America
E-mail: chanson@usaid.gov

Область компетенции: Общественное здравоохранение, финансирование/донорская организация, опыт работы с развивающимися странами

Dr Doris Hillemann
National Reference Laboratory for Mycobacteria
Research Center Borstel
Parkallee 18
D-23845 Borstel
Germany
e-mail: dhillem@fz-borstel.de

Область компетенции: ТБ, научно-исследовательская работа, клиническая работа, микробиология, молекулярная микробиология, опыт работы с развивающимися странами

Dr Aamir Khan
Director
MDR-TB Control Program
The Indus Hospital
Korangi Crossing
75190 Karachi
Pakistan
E-mail: aamir.khan@irdresearch.org

Область компетенции: ТБ, клиническая работа, МЛУ-ТБ, опыт работы с развивающимися странами

Dr Ruth McNerney
Department of Infectious and Tropical
Diseases
Room 358, London School of Hygiene & Tropical
Medicine
Keppel Street, London WC1E 7HT
United Kingdom
E-mail: Ruth.Mcnerney@lshtm.ac.uk

Область компетенции: ТБ, научно-исследовательская работа, разработка средств диагностики, опыт работы с развивающимися странами

Dr Rick O'Brien
Head of Product Evaluation
Foundation for New Innovative New Diagnostics
(FIND)
Avenue de Budé 16
1202 Geneva
Switzerland
E-mail: rick.obrien@finddiagnostics.org

Область компетенции: ТБ, научно-исследовательская работа, разработка средств диагностики, опыт работы с развивающимися странами

Dr Giorgio Roscigno
CEO, FIND
Foundation for Innovative New Diagnostics
Avenue de Budé 16
1202 Geneva
Switzerland
E-mail: Giorgio.rosicigno@finddiagnostics.org

Область компетенции: ТБ, научно-исследовательская работа, разработка средств диагностики, опыт работы с развивающимися странами

Dr Holger Schünemann
Chair, Department of clinical work, Epidemiology &
Biostatistics
McMaster University Health Sciences Centre, Room
2C10B

1200 Main Street West
Hamilton, ON L8N 3Z5, Canada
E-mail: schuneh@mcmaster.ca

Область компетенции: методология GRADE, эпидемиология

Dr Thomas M. Shinnick
Associate Director for Global Laboratory Activities
Centres for Disease Control and Prevention
1600 Clifton Road
MS-G35, NE
30333 Atlanta,GA
United States of America
E-mail: tms1@cdc.gov

Область компетенции: ТБ, микробиология, Молекулярная микробиология, научно-исследовательская работа

Mr Javid Syed
TB/HIV Project Director
Community Rep.
Treatment Action Group (TAG)
611 Broadway, Suite 308
NY 10012 - New York, New York
United States of America
E-mail: javid.syed@treatmentactiongroup.org

Область компетенции: представитель пациентов/сообществ, опыт работы с развивающимися странами

Сотрудники ВОЗ

ШК ВОЗ

Léopold Blanc

E-mail: blancl@who.int

Katherine Floyd

E-mail: floydk@who.int

Haileyesus Getahun

E-mail: getahunh@who.int

Christopher Gilpin

E-mail: gilpinc@who.int

Jean Iragena

E-mail: iragenaj@who.int

Wieslaw Jakubowiak

E-mail: jakubowiakw@who.int

Ernesto Jaramillo

E-mail: jaramilloe@who.int

Christian Lienhardt

E-mail: lienhardtc@who.int

Fuad Mirzayev

E-mail: mirzayevf@who.int

Paul Nunn

E-mail: nunnp@who.int

Mario Raviglione

E-mail: raviglionem@who.int

Diana Weil

E-mail: weild@who.int

Karin Weyer

E-mail: weyerk@who.int

Matteo Zignol

E-mail: zignolm@who.int

ВОЗ-Регионы

Dr Akihiro Seita, EMRO

E-mail: seitaa@emro.who.int

Dr Ranjani Ramachandran, SEARO

E-mail: ramachandranr@searo.who.int

ВОЗ-TDR

Dr Andrew Ramsay

E-mail: ramsaya@who.int

Dr Véronique Vincent

E-mail: vincentv@who.int

Члены группы STAG-TB

Dr Salah Al Awaidy

Director
Department of Communicable Disease
Surveillance & Control
DGHA, HQ, Ministry of Health
PO Box 393
Muscat 113
Oman

Dr Kenneth Castro

Director, Division of TB Elimination
Centers for Disease Control and Prevention
1600 Clifton Road, NE, MS E-10
Atlanta, GA 30333
USA

Dr Jeremiah Muhwa Chakaya

Chief Research Officer,
Centre for Respiratory Diseases Research
Kenya Medical Research Institute
47855
00100 - Nairobi
KENYA

Ms Lucy Chesire

TB Advocacy Adviser
Kenya AIDS NGOs Consortium
KANCO
Chaka Road off Argwings Kodhek Road, P.O. Box
69866 00400 Nairobi
KENYA

Dr Elizabeth Corbett

Reader in Infectious and Tropical Diseases
London School of Tropical Medicine & Hygiene
and MLW Research Programme
PO Box 30096 Chichiri, Blantyre 3, Malawi

Charles L. Daley

Head
Division of Mycobacterial and Respiratory
Infections
National Jewish Medical and Research Center
5301 Nassau Circle E
Englewood, CO 80113
ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Dr Pam Das

Executive Director
The Lancet
32 Jamestown Road
London NW1 7BY
Royaume-Uni

Professor Francis Drobniowski

Director, Health Protection Agency National
Mycobacterium Reference Unit
Institute for Cell and Molecular Sciences,
Barts and the London School of Medicine
Clinical work, Sciences Research Center
2 Newark Street
London E1 2AT
United Kingdom

Dr Wafaa El-Sadr

CIDER
Mailman School of Public Health
Columbia University
506 Lenox Avenue Room 3101A
New York NY 10037
USA

Dr Paula I. Fujiwara

Senior Technical Advisor
International Union Against Tuberculosis
and Lung Disease (The Union)
68 Blvd St. Michel
75006 Paris
France

Dr Yuthichai Kasetjaroen

Director
Bureau of Tuberculosis
Ministry of Health
Thailand

Проф. Владимир Малахов

Руководитель Центра внешнего контроля
качества клинических лабораторных
исследований
Петроверигский переулок, д.10,
101431, Москва
Россия

Dr Mao Tang Eang

Advisor to the Minister of Health
Director, National Center for Tuberculosis and
Leprosy Control
Ministry of Health
Cambodia

Dr Giovanni Battista Migliori

Director
WHO Collaborating Centre for Tuberculosis and
Lung Diseases
Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS
Via Roncaccio 16
21049 - Tradate, VA
ITALIE

Dr Megan Murray

Associate Professor of Epidemiology
Department of Epidemiology, Kresge 802
677 Huntington Avenue
Boston, MA 02115
USA

Dr Yogan Pillay

Deputy Director General
Strategic Health Programmes
Department of Health
Private Bag X828
Pretoria, 0001 Pretoria 0001
South Africa

Dr Minghui Ren

Director-General
Department of International Cooperation
Ministry of Health, China
1 Xizhimenwai Nanlu
Beijing 100044
China

Dr Rajendra Shukla

Joint Secretary
Ministry of Health & Family Welfare
Room # 147, Wing A
Nirman Bhawan, New Delhi 110008
India

Dr Pedro Guillermo Suarez

TB & TB-HIV/AIDS
Center for Health Services
Management Sciences for Health
4301 North Fairfax Drive - Suite 400
Arlington, VA 22203
USA

Dr Marieke van der Werf

Head, Unit Research, Senior Epidemiologist
KNCV Tuberculosis Foundation
Parkstraat 17
2514 JD The Hague
The Netherlands

Dr Rosalind G. Vianzon

National TB Programme Manager
National Center for Disease Control and Prevention
Department of Health
4th Floor, Building 13
San Lazaro Compound, Santa Cruz
Manila
Philippines

Dr Tido Von Schön-Angerer

Executive Director
Campaign for Access to Essential Medicines
Médecins Sans Frontières
CP 116
78 Rue de Lausanne
1211 - Geneva 21

ISBN 978 92 4 150154 5



9 789241 501545

