

Автоматизированная технология амплификации нуклеиновых кислот
в режиме реального времени
для быстрого, одновременного выявления туберкулеза
и устойчивости к рифампицину:

анализ Xpert MTB/RIF
для диагностики легочного
и внелегочного ТБ у взрослых и детей

NEW DIAGNOSTIC TESTS
PULMONARY TB
RIFAMPICIN
DIAGNOSIS
RESISTANCE
TUBERCULOSIS
DRUG-RESISTANCE
TB/HIV
RAPID TB TEST
PERFORMANCE
ACCURACY
RECOMMENDATIONS
MYCOBACTERIUM
MOLECULAR DIAGNOSTICS

ОБНОВЛЁННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



World Health
Organization

Автоматизированная технология амплификации
нуклеиновых кислот
в режиме реального времени
для быстрого, одновременного выявления туберкулеза
и устойчивости к рифампицину:
анализ Xpert MTB/RIF
для диагностики легочного
и внелегочного ТБ у взрослых и детей

Обновлённые рекомендации



World Health
Organization

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update.

Revision of “Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system: policy statement. Geneva, World Health Organization, 2011”

1. Tuberculosis, Multidrug-resistant - diagnosis. 2. Tuberculosis - diagnosis. 3. Rifampin - pharmacology. 4. Mycobacterium tuberculosis - isolation and purification. 5. HIV infections - diagnosis. 6. Sensitivity and specificity. 7. Guideline. I. World Health Organization.

ISBN: 978 92 4 450633 2 (NLM classification: WF 310)

© Всемирная организация здравоохранения, 2014

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения имеются на веб-сайте ВОЗ (www.who.int) или могут быть приобретены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; эл. почта: bookorders@who.int). Запросы на получение разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ - как для продажи, так и для некоммерческого распространения - следует направлять в Отдел прессы ВОЗ через веб-сайт ВОЗ (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

Содержание

РЕЗЮМЕ	xi
Рекомендации ВОЗ	xv
1. ПРЕДПОСЫЛКИ	1
2. МЕТОДЫ	4
2.1 Обобщение данных	4
2.2 Совещание Экспертной группы	8
2.3 Внешний обзор	9
2.4 Подготовка обновления рекомендаций	9
3. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ	9
3.1 Дата пересмотра – 2017 год	10
4. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПОЛИТИКИ	10
4.1 Использование Xpert MTB/RIF для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых	10
4.1.1 Использование Xpert MTB/RIF в качестве замены микроскопии мазка	13
4.1.2 Использование Xpert MTB/RIF в качестве дополнительного теста после микроскопии	14
4.1.3 Использование Xpert MTB/RIF для выявления ТБ с положительным мазком и положительным посевом	14
4.1.4 Использование Xpert MTB/RIF для выявления ТБ с отрицательным мазком и положительным посевом	14
4.1.5 Использование Xpert MTB/RIF для выявления легочного ТБ среди ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных лиц	15
4.1.6 Использование Xpert MTB/RIF для выявления устойчивости к рифампицину	16
4.1.7 Влияние версии анализа Xpert MTB/RIF	17
4.1.8 Точность картриджа G4 системы Xpert MTB/RIF	18
4.1.9 Точность эталонных стандартов	19
4.2 Использование Xpert MTB/RIF для диагностики внелегочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей	20
4.2.1 Диагностика ТБ лимфоузлов на основе образцов, полученных посредством биопсии или тонкоигольной прицельно-аспирационной биопсии	22
4.2.2 Выявление ТБ плевры в плевральном выпоте	23
4.2.3 Выявление ТБ на основе образцов СМЖ	25

4.2.4	Выявление ТБ в желудочном соке	26
4.2.5	Выявление ТБ на основе образцов тканей	27
4.2.6	Выявление устойчивости к рифампицину	28
4.3	Использование Xpert MTB/RIF для выявления ТБ и устойчивости к рифампицину у детей	28
4.3.1	Использование Xpert MTB/RIF для диагностики легочного ТБ у детей	29
4.3.2	Сравнение Xpert MTB/RIF с микроскопией мазка	31
4.3.3	Показатели Xpert MTB/RIF у детей с положительным и отрицательным мазком	33
4.3.4	Xpert MTB/RIF у детей в возрасте 0–4 и 5–15 лет	35
4.3.5	Xpert MTB/RIF у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных детей	36
4.3.6	Использование Xpert MTB/RIF для выявления ТБ периферических лимфоузлов у детей	38
4.3.7	Использование Xpert MTB/RIF для выявления туберкулезного менингита у детей	38
4.3.8	Использование Xpert MTB/RIF для выявления устойчивости к рифампицину у детей	39
4.4	Финансовая доступность и экономическая эффективность при использовании Xpert MTB/RIF для диагностики ТБ	40
5.	СТРАТЕГИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ	46
5.1	Использование Xpert MTB/RIF для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей	46
5.2	Использование Xpert MTB/RIF для диагностики внелегочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей	47
6.	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВНЕДРЕНИЮ	48
6.1	Необходимость в дальнейших исследованиях	51
6.2	Планы поддержки расширенного внедрения Xpert MTB/RIF	52
7.	ТАБЛИЦЫ GRADE	54
	ПРИЛОЖЕНИЯ	84
	Приложение 1. Участники Экспертной группы	84
	Приложение 2. Сотрудники ВОЗ	86
	Приложение 3. Участники Стратегической и технической консультативной группы по ТБ (СТКГ-ТБ)	86
	Приложение 4. Декларации об интересах	88

Таблицы

Таблица 1. Мета-анализ чувствительности и специфичности теста Хперт МТВ/РИФ при диагностике внелегочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей при сравнении по культурам в качестве эталонного стандарта и при сравнении со смешанным эталонным стандартом, по типу внелегочных образцов	xiii
Таблица 2. Сводная чувствительность и специфичность анализа Хперт МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину	14
Таблица 3. Мета-анализ оценок чувствительности и специфичности микроскопии мазка при диагностике легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у детей по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта в опубликованных и неопубликованных исследованиях	33
Таблица 4. Мета-анализ чувствительности и специфичности Хперт МТВ/РИФ при диагностике легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта у детей с отрицательным и положительным результатом мазка в опубликованных и неопубликованных исследованиях	35
Таблица 5. Мета-анализ по результатам сравнения Хперт МТВ/РИФ при диагностике легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита на основе посева в качестве эталонного стандарта у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных детей со стратификацией по статусу мазка	37
Таблица 6. Модель метарегрессии для теста Хперт МТВ/РИФ на основе образцов откашливаемой или индуцированной мокроты у детей с контролем статуса мазка и ВИЧ-статуса	38
Таблица 7. Обзор исследований, в которых сравнивалась стоимость использования Хперт МТВ/РИФ и последующих тестов со стоимостью используемых в настоящее время диагностических алгоритмов для диагностики ТБ и МЛУ-ТБ	41
Таблица 8. Характеристика данных GRADE: точность Хперт МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ у взрослых	54
Таблица 9. Характеристика данных GRADE: точность Хперт МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ у взрослых с положительным результатом мазка мокроты	55
Таблица 10. Характеристика данных GRADE: точность Хперт МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ у взрослых с отрицательным результатом мазка мокроты	56
Таблица 11. Характеристика данных GRADE: точность Хперт МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ у ВИЧ-инфицированных взрослых	57
Таблица 12. Характеристика данных GRADE: точность Хперт МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ у взрослых без ВИЧ-инфекции	58
Таблица 13. Характеристика данных GRADE: прирост показателей при использовании теста Хперт МТВ/РИФ по сравнению с микроскопией мазка мокроты у пациентов с ТБ, подтвержденным посевом	59
Таблица 14. Характеристика данных GRADE: точность Хперт МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ у взрослых в качестве дополнительного теста после получения отрицательного результата микроскопии мазка мокроты	60

Таблица 15. Чувствительность теста Xpert MTB/RIF для диагностики легочного ТБ у лиц с отрицательным результатом мазка и положительным посевом (по ВИЧ-статусу)	61
Таблица 16. Характеристика данных GRADE: дополнительный прирост по результатам использования Xpert MTB/RIF по сравнению с микроскопией в случае ТБ с отрицательным мазком	61
Таблица 17. Характеристика данных GRADE: точность Xpert MTB/RIF для выявления устойчивости к рифампицину при использовании Xpert MTB/RIF вместо фенотипического культурального тестирования лекарственной чувствительности в качестве первичного теста	62
Таблица 18. Точность Xpert MTB/RIF выявления ТБ в жидкостях и тканях лимфоузлов (А. Характеристика данных; В. Краткий обзор результатов)	63
Таблица 19. Точность Xpert MTB/RIF выявления ТБ в плевральном выпоте (А. Характеристика данных; В. Краткий обзор результатов)	65
Таблица 20. Точность Xpert MTB/RIF выявления ТБ в спинномозговой жидкости (А. Характеристика данных; В. Краткий обзор результатов)	67
Таблица 21. Характеристика данных GRADE: точность Xpert MTB/RIF выявления ТБ в желудочном соке	69
Таблица 22. Характеристика данных GRADE: точность Xpert MTB/RIF выявления ТБ в образцах тканей	70
Таблица 23. Характеристика данных GRADE: точность Xpert MTB/RIF выявления устойчивости к рифампицину на основе нереспираторных образцов	71
Таблица 24. Характеристика данных GRADE: точность Xpert MTB/RIF для выявления ТБ у детей по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта (А. Откашливаемая и индуцированная мокрота; В. Образцы, полученные после промывания желудка, или аспират; С. Краткий обзор результатов)	72
Таблица 25. Характеристика данных GRADE: точность Xpert MTB/RIF для выявления ТБ у детей по сравнению с клиническим эталонным стандартом (А. Откашливаемая и индуцированная мокрота, образцы, полученные после промывания желудка, и аспират; В. Краткий обзор результатов)	75
Таблица 26. Характеристика данных GRADE: точность Xpert MTB/RIF выявления ТБ у детей после получения отрицательного результата микроскопии мазка (А. Характеристика данных; В. Краткий обзор результатов; С. Дополнительный прирост по результатам использования Xpert MTB/RIF по сравнению с микроскопией)	77
Таблица 27. Прирост показателей при использовании Xpert MTB/RIF по сравнению с микроскопией мазка у детей с ТБ, подтвержденным посевом (А. Откашливаемая и индуцированная мокрота; В. Образцы, полученные после промывания желудка, или аспират)	80
Таблица 28. Характеристика данных GRADE: точность Xpert MTB/RIF выявления устойчивости к рифампицину на основе респираторных образцов, полученных у детей	81
Таблица 29. Характеристика данных GRADE: точность Xpert MTB/RIF выявления ТБ периферических лимфоузлов у детей	82
Таблица 30. Характеристика данных GRADE и краткий обзор результатов: точность Xpert MTB/RIF выявления туберкулезного менингита у детей	83

Рисунки

Рисунок 1. Этапы проведения теста Xpert MTB/RIF	3
Рисунок 2. Выбор исследований по оценке точности Xpert MTB/RIF для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых: блок-схема исследований, выявленных в ходе первоначального поиска литературных источников	11
Рисунок 3. Выбор исследований по оценке точности Xpert MTB/RIF для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых: блок-схема исследований, выявленных в ходе обновленного поиска литературных источников	12
Рисунок 4. График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении легочного ТБ в ходе 27 исследований (36 исследовательских центров)	13
Рисунок 5. Графики метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении легочного ТБ у ВИЧ-отрицательных лиц с подозрением на ТБ (9 исследований, 18 исследовательских центров) и у ВИЧ-положительных лиц с подозрением на ТБ (10 исследований, 16 исследовательских центров)	15
Рисунок 6. Графики метаанализа чувствительности и специфичности анализа Xpert MTB/RIF при выявлении устойчивости к рифампицину при использовании Xpert MTB/RIF в качестве изначального теста вместо фенотипического культурального тестирования лекарственной чувствительности по результатам 24 исследований (33 исследовательских центра) (исследования представлены в порядке понижения чувствительности и количества подлинно положительных результатов)	17
Рисунок 7. Выбор исследований по оценке точности Xpert MTB/RIF для диагностики внелегочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей: блок-схема исследований, включенных в обзор	21
Рисунок 8. График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении внелегочного ТБ на основе биоптата или аспирата лимфоузлов по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта)	22
Рисунок 9. График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении внелегочного ТБ на основе биоптата или аспирата лимфоузлов по сравнению со смешанным эталонным стандартом	23
Рисунок 10. График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ на основе плеврального выпота по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта	24
Рисунок 11. График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ на основе плеврального выпота по сравнению со смешанным эталонным стандартом	24
Рисунок 12. График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ на основе спинномозговой жидкости по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта	25
Рисунок 13. График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ на основе спинномозговой жидкости по сравнению со смешанным эталонным стандартом	26

- Рисунок 14.** График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ на основе желудочного сока по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта 27
- Рисунок 15.** График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ на основе образцов тканей, полученных из других органов (кроме лимфоузлов), по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта 27
- Рисунок 16.** Выбор исследований по оценке точности Xpert MTB/RIF для диагностики ТБ и устойчивости к рифампицину у детей: блок-схема исследований, включенных в обзор 29
- Рисунок 17.** График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у детей по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта (по различным исследованиям и типу образцов) 30
- Рисунок 18.** График метаанализа чувствительности и специфичности микроскопии мазка при выявлении легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у детей по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта (по различным исследованиям и типу образцов) 32
- Рисунок 19.** График метаанализа чувствительности теста Xpert MTB/RIF при диагностике легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у детей с положительным и с отрицательным результатом мазка (по различным исследованиям и типам образцов) 34
- Рисунок 20.** График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при диагностике легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных детей (по различным исследованиям и типам образцов) 36
- Рисунок 21.** График метаанализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении устойчивости к рифампицину, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у детей (по различным исследованиям и типам образцов) 39

Список сокращений

AFB	acid-fast bacilli
FIND	Фонд для новых инновационных диагностических средств
GRADE	Разработка, оценка и экспертиза степени обоснованности клинических рекомендаций
LPA	Line probe assay (Метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами)
MGIT	пробирка с индикатором роста микобактерий
NAAT	тест амплификации нуклеиновых кислот
PRISMA	Рекомендации по наиболее предпочтительным параметрам отчетности в систематических обзорах и метаанализах
QUADAS	Качественная оценка исследований диагностической точности
<i>rpoB</i>	ген, кодирующий бета-субъединицу ДНК-зависимой РНК-полимеразы микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
БДИ	байесовский доверительный интервал
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
КУБ	кислотоустойчивые бациллы
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СМЖ	спинномозговая жидкость
СТКГ-ТБ	Стратегическая и техническая консультативная группа по ТБ
СЭС	смешанный эталонный стандарт
ТАБ	тонкоигольная аспирационная биопсия
ТБ	туберкулез
ТЛЧ	тестирование лекарственной чувствительности
ШЛУ-ТБ	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

Выражение признательности

Данный документ был подготовлен Руководящим комитетом ВОЗ в составе Christopher Gilpin, Karin Weyer, Wayne van Gemert и Fuad Mirzaev (Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом) на основе консенсуса, достигнутого специалистами на международном совещании Экспертной группы в Женеве, созванном ВОЗ 20–21 мая 2013 года.

Заклучения и рекомендации, выработанные в ходе совещания, были представлены на рассмотрение Стратегической и технической консультативной группе по ТБ (СТКГ-ТБ) в июне 2013 года (приложение 3). СТКГ-ТБ согласилась с рекомендациями, внесенными Экспертной группой, касательно использования системы Хpert МТВ/RIF для диагностики ТБ и устойчивости к рифампицину при легочном и внелегочном ТБ у взрослых и детей, а также рекомендовала ВОЗ подготовить обновление программы.

После рассмотрения всех комментариев и предложений от участников Экспертной группы и членов СТКГ-ТБ этот документ был окончательно доработан.

ВОЗ выражает большую признательность председателю Holger Schünemann и членам Экспертной группы (приложение 1), СТКГ-ТБ, а также сотрудникам ВОЗ, которые подготовили настоящее обновление программы (приложение 2). Благодарим Karen Steingart (систематический обозреватель по вопросам легочного ТБ), Claudia Denkingер (систематический обозреватель по вопросам внелегочного ТБ), Anne Detjen и Anna Mandalakas (систематические обозреватели по вопросам ТБ у детей) и Andrea Pantoja (обозреватель финансовой доступности и экономической эффективности тестирования) за подготовку систематических обзоров и представление результатов своих исследований членам Экспертной группы.

Большая признательность выражается Агентству Соединенных Штатов Америки по международному развитию за финансирование посредством объединенного гранта ЮСАИД–ВОЗ № GHA-G-00-09-00003/US 2012 0392.

Декларации интересов

Участники Экспертной группы, консультанты по техническим ресурсам и члены СТКГ-ТБ подготовили Декларации интересов. Декларации интересов были рассмотрены Руководящим комитетом ВОЗ перед заседанием Экспертной группы и до подготовки текущего обновления программы. В каждой Декларации интересов рассматривалось наличие объявлений каких-либо интересов, а при наличии таких объявлений интересов было рассмотрено, являются они несущественными или потенциально существенными. Если интерес был признан существенным или потенциально существенным, такая декларация передавалась в Юридический отдел ВОЗ, после чего на заседании учитывались его рекомендации. Обзор Деклараций интересов приведен в приложении 4. Отдельных лиц, которые принимали участие в разработке и/или в исследованиях Хpert МТВ/RIF, пригласили в качестве наблюдателей для консультаций и ответов на технические вопросы. Эти лица не принимали участия в процессе оценки GRADE и в окончательных обсуждениях на заседаниях, в ходе которых были выработаны рекомендации. Они также не принимали участия в подготовке отчета о заседании Экспертной группы и документации для СТКГ-ТБ и в составлении проекта обновления программы ВОЗ.

Резюме

Глобальными приоритетами для лечения туберкулеза (ТБ) и борьбы с ним являются улучшенное и ранее выявление случаев туберкулеза, в том числе случаев заболевания с отрицательным мазком мокроты, которые часто ассоциируются с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и ранним возрастом, а также расширенные возможности для диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). В сентябре 2010 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) созвала Экспертную группу для рассмотрения фактических данных касательно точности анализа Xpert МТВ/RIF (компания Cepheid (Саннивейл, Калифорния, США)) в целях подготовки рекомендаций по использованию теста. Стратегические рекомендации по использованию Xpert МТВ/RIF были изданы ВОЗ в начале 2011 года¹ вместе с руководством по практическому применению² и контрольным листом для внедрения на уровне стран³.

Согласно текущим программам и рекомендациям ВОЗ Xpert МТВ/RIF следует использовать в качестве первичного диагностического теста у людей с подозрением на наличие МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ (настоятельная рекомендация, среднее качество данных). Согласно условной рекомендации Xpert МТВ/RIF также можно рассматривать в качестве теста, следующего после микроскопии мазка на территориях, где МЛУ-ТБ или ВИЧ вызывают меньше опасений, особенно при дальнейшем тестировании образцов с отрицательным мазком мокроты. С учетом тех трудностей, с которыми сопряжено получение микробиологического подтверждения диагноза у детей, эти рекомендации применимы к использованию Xpert МТВ/RIF для детей на основании обобщения данных по взрослым.

С 2010 года было опубликовано более 85 научных публикаций об использовании Xpert МТВ/RIF в диагностике легочного, внелегочного ТБ и ТБ у детей, а ряд исследований еще продолжается. С учетом количества дополнительных данных о системе Xpert МТВ/RIF, появившихся после 2010 года, возникла необходимость в обновлении программ и рекомендаций ВОЗ. По этой причине в рамках Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом было инициировано три систематических обзора для обновления и пересмотра руководства; в этих обзорах рассматривалось применение Xpert МТВ/RIF в диагностике ТБ и устойчивости к рифампицину при легочном и внелегочном ТБ, а также при ТБ у детей. Также были рассмотрены опубликованные исследования финансовой доступности и экономической эффективности Xpert МТВ/RIF. ВОЗ созвала Экспертную группу для рассмотрения фактических данных в Les Pensierès (Вейрье-дю-Лак, Франция) 20–21 мая 2013 года. Ниже изложены основные результаты и рекомендации Экспертной группы, а подробный отчет о заседании представлен по адресу: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/.

1 Автоматизированная технология амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени для быстрого и одновременного выявления туберкулеза и устойчивости к рифампицину: система Xpert МТВ/RIF. Программное заявление. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 год (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf).

2 Быстрое внедрение диагностического теста Xpert МТВ/RIF. Технические и операционные рекомендации; вопросы практического применения. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 год (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf).

3 Prerequisites to country implementation of Xpert МТВ/RIF and key action points at country level: checklist. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_HTM_TB_2011.12_eng.pdf).

Использование Xpert МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых

В обзор было включено 27 различных исследований с участием 9558 пациентов. Эталонными стандартами для выявления легочного ТБ были плотные или жидкие среды. Эталонным стандартом для выявления устойчивости к рифампицину было фенотипическое культуральное тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ).

При использовании в качестве первичного диагностического теста вместо микроскопии мазка мокроты тест Xpert МТВ/РИФ продемонстрировал общую сводную чувствительность на уровне 88% (байесовский доверительный интервал (БДИ) 95%, 84–92%)⁴, а сводная специфичность составила 99% (БДИ 95%, 98–99%) (22 исследования, 9008 участников).

При использовании в качестве дополнительного теста после получения отрицательного результата микроскопии мазка мокроты тест Xpert МТВ/РИФ продемонстрировал сводную чувствительность на уровне 68% (БДИ 95%, 61–74%), а сводная специфичность составила 99% (БДИ 95%, 98–99%) (23 исследования, 7151 участник).

При ТБ с положительным результатом мазка и положительным посевом сводная чувствительность теста Xpert МТВ/РИФ составила 98% (БДИ 95%, 97–99%) (23 исследования, 1952 участника); при ТБ с отрицательным мазком и положительным посевом сводная чувствительность составила 68% (БДИ 95%, 61–74%) (23 исследования, 7151 участник).

У ВИЧ-инфицированных людей сводная чувствительность теста Xpert МТВ/РИФ составила 79% (БДИ 95%, 70–86%) (7 исследований, 1789 участников); у людей без ВИЧ-инфекции сводная чувствительность составила 86% (БДИ 95%, 76–92%) (7 исследований, 1470 участников).

При использовании для выявления устойчивости к рифампицину тест Xpert МТВ/РИФ продемонстрировал сводную чувствительность на уровне 95% (БДИ 95%, 90–97%) (17 исследований, 555/2624 образцов), а сводная специфичность составила 98% (БДИ 95%, 97–99%) (24 исследования, 2414 образцов, в том числе подлинно отрицательные и ложноположительные результаты).

Использование Xpert МТВ/РИФ для диагностики внелегочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей

В обзор было включено 15 опубликованных и 7 неопубликованных исследований, в которых было изучено 5922 образца. Большинство исследований (59%) было проведено в условиях высокого бремени ТБ. Вследствие разнообразия видов образцов, включенных в исследования, в мета-анализ были включены заранее заданные подгруппы образцов (плевральный выпот, образцы лимфоузлов (биопсия в сочетании с аспиратом), другие ткани и спинномозговая жидкость (СМЖ)) при сравнении по культурам и со смешанным эталонным стандартом (СЭС). В ходе различных исследований СЭС включал в себя определенное сочетание теста амплификации нуклеиновых кислот (NAAT) (кроме Xpert МТВ/РИФ), гистологии, мазка, посева, биохимических анализов, наличия симптомов заболевания или реакции на лечение при противотуберкулезной терапии (таблица 1).

⁴ Байесовский доверительный интервал (БДИ) является байесовским эквивалентом доверительного интервала (ДИ).

Таблица 1. Мета-анализ чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/RIF при диагностике внелегочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей при сравнении по культурам в качестве эталонного стандарта и при сравнении со смешанным эталонным стандартом, по типу внелегочных образцов

Тип образца	Сравнение (кол-во исследований, кол-во образцов)	Средняя сводная чувствительность (%) (сводный БДИ 95%)	Средняя сводная специфичность (%) (сводный БДИ 95%)
Лимфоузлы - ткань и аспират	Хpert МТВ/RIF, сравнение с культурой (14 исследований, 849 образцов)	84.9 (72–92)	92.5 (80–97)
	Хpert МТВ/RIF, сравнение со смешанным эталонным стандартом (5 исследований, 1 неопубликованное)	83.7 (74–90)	99.2 (88–100)
Спинномозговая жидкость	Хpert МТВ/RIF, сравнение с культурой (16 исследований, 709 образцов)	79.5 (62–90)	98.6 (96–100)
	Хpert МТВ/RIF, сравнение со смешанным эталонным стандартом (6 исследований, 512 образцов)	55.5 (51–81)	98.8 (95–100)
Плевральный выпот	Хpert МТВ/RIF, сравнение с культурой (17 исследований, 1 385 образцов)	43.7 (25–65)	98.1 (95–99)
	Хpert МТВ/RIF, сравнение со смешанным эталонным стандартом (7 исследований, 698 образцов)	17 (8–34)	99.9 (94–100)
Образцы, полученные после промывания желудка, и аспират	Хpert МТВ/RIF, сравнение с культурой (12 исследований, 1 258 образцов)	83.8 (66–93)	98.1 (92–100)
Пробы других тканей	Хpert МТВ/RIF, сравнение с культурой (12 исследований, 699 образцов)	81.2 (68–90)	98.1 (87–100)

БДИ – байесовский доверительный интервал; БДИ – это байесовский эквивалент доверительного интервала.

Данные для дополнительных видов образцов (например, асцитической жидкости, перикардиальной жидкости, мочи, крови и кала) носили ограниченный характер и в ходе анализа не учитывались.

Использование Xpert МТВ/RIF для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину у детей

В обзор было включено 16 исследований (12 опубликованных и 4 неопубликованных). Все исследования были проведены на уровнях оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи, а дети, включенные в исследования, в основном, были пациентами стационара.

Легочный ТБ оценивали в ходе 13 исследований с участием 2603 пациентов. Общая сводная чувствительность Xpert МТВ/RIF при сравнении с культурой в качестве эталонного стандарта у детей, предположительно больных ТБ, составила 66% в 10 исследованиях с использованием откашливаемой или индуцированной мокроты (БДИ 95%, 52–77%); сводная чувствительность составила 66% в 7 исследованиях с использованием аспирата и образцов, полученных после промывания желудка (БДИ 95%, 51–81%). Сводная специфичность Xpert МТВ/RIF при сравнении с культурой в качестве эталонного стандарта составила не менее 98% с узкими доверительными интервалами.

Сводная чувствительность Xpert МТВ/RIF на основе **образцов с отрицательным посевом, полученных у детей, при сравнении с клиническим диагнозом ТБ**, используемыми в качестве эталонного стандарта, оказалась крайне низкой - 4%, в случае образцов откашливаемой или индуцированной мокроты (8 исследований) и 15% в случае аспирата содержимого желудка или образцов, полученных после промывания желудка (3 исследования); в обоих случаях чувствительность характеризовалась широкими доверительными интервалами. Существует вероятность того, что низкая эффективность теста Xpert МТВ/RIF стала результатом использования в качестве эталонного стандарта клинического диагноза ТБ с низкой специфичностью. Чувствительность Xpert МТВ/RIF при определении устойчивости к рифампицину на основе образцов, полученных у детей, составила 86% (БДИ 95%, 53–98%).

Финансовая доступность и экономическая эффективность использования Xpert МТВ/RIF для диагностики ТБ

Анализ был проведён на основе 12 научных публикаций, в которых сравнивалась стоимость различных диагностических алгоритмов ТБ и МЛУ-ТБ со стоимостью анализа Xpert МТВ/RIF в качестве первичного диагностического теста или теста, следующего после микроскопии. Большинство исследований было проведено в ЮАР; два исследования включали в себя страны Африки к югу от Сахары (Ботсвана, Лесото, Намибия, Свазиленд и Уганда); одно исследование было проведено в странах бывшего СССР; и один глобальный анализ включал в себя все страны мира. В 7 из 12 исследований анализировалась стоимость, а в 5 – экономическая эффективность. Широкое разнообразие использованных методов, принятых допущений и целевого использования теста Xpert МТВ/RIF обусловили невозможность систематического обзора.

Рекомендации ВОЗ

Вставка 1. Использование Xpert МТВ/RIF для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей

Эти рекомендации следует изучать вместе с примечаниями к разделу 5.1.

- Xpert МТВ/RIF следует использовать вместо традиционной микроскопии, посевов и ТЛЧ в качестве первичного диагностического теста у взрослых с подозрением на наличие МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ (настоятельная рекомендация, высокое качество данных).
- Xpert МТВ/RIF следует использовать вместо традиционной микроскопии, посевов и ТЛЧ в качестве первичного диагностического теста у детей с подозрением на наличие МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ (настоятельная рекомендация, очень низкое качество данных).
- Xpert МТВ/RIF можно использовать вместо традиционной микроскопии и посевов в качестве первичного диагностического теста у всех взрослых с подозрением на наличие ТБ (условная рекомендация, признающая необходимость привлечения ресурсов, высокое качество данных).
- Xpert МТВ/RIF можно использовать вместо традиционной микроскопии и посевов в качестве первичного диагностического теста у всех детей с подозрением на наличие ТБ (условная рекомендация, признающая необходимость привлечения ресурсов, очень низкое качество данных).
- Xpert МТВ/RIF можно использовать в качестве теста, следующего после микроскопии, у взрослых с подозрением на наличие ТБ, но без риска МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ, особенно если необходимо дальнейшее тестирование образцов с отрицательным мазком мокроты (условная рекомендация, признающая необходимость привлечения ресурсов, высокое качество данных).

Вставка 2. Использование Xpert МТВ/RIF для диагностики внелегочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей

Эти рекомендации следует изучать вместе с примечаниями к разделу 5.2.

- Xpert МТВ/RIF следует использовать вместо традиционной микроскопии и посевов в качестве первичного диагностического теста образцов СМЖ, полученных у пациентов с подозрением на туберкулезный менингит (настоятельная рекомендация с учетом неотложной необходимости в быстрой диагностике, очень низкое качество данных).
- Xpert МТВ/RIF можно использовать в качестве замены обычной диагностической практики (включая традиционную микроскопию, посевы и гистопатологию) при тестировании отдельных нереспираторных образцов (лимфоузлы и другие ткани), полученных у пациентов с подозрением на наличие внелегочного ТБ (условная рекомендация, очень низкое качество данных).

ОБНОВЛЁННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предпосылки

Глобальными приоритетами для лечения туберкулеза (ТБ) и борьбы с ним являются улучшенное и ранее выявление случаев туберкулеза, в том числе случаев заболевания с отрицательным мазком мокроты, которые часто ассоциируются с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и ранним возрастом, а также расширенные возможности для диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). В сентябре 2010 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) создала Экспертную группу для рассмотрения имеющихся данных об анализе Xpert MTB/RIF (компания Cepheid (Саннивейл, Калифорния, США)) в целях подготовки рекомендаций по использованию теста. Стратегические рекомендации по использованию Xpert MTB/RIF были изданы ВОЗ в начале 2011 года⁵ вместе с руководством по применению метода⁶ и контрольным листом для внедрения на уровне стран⁷.

Согласно текущим программам и рекомендациям ВОЗ Xpert MTB/RIF следует использовать в качестве первичного диагностического теста у людей с подозрением на наличие МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ (настоятельная рекомендация, среднее качество данных). Согласно условной рекомендации Xpert MTB/RIF также можно рассматривать в качестве теста, следующего после микроскопии мазка на территориях, где МЛУ-ТБ или ВИЧ вызывают меньше опасений, особенно

при дальнейшем тестировании образцов с отрицательным мазком мокроты. С учетом тех трудностей, с которыми сопряжено получение микробиологического подтверждения диагноза у детей, эти рекомендации применимы к использованию Xpert MTB/RIF для детей на основании обобщения данных по взрослым.

На внелегочный ТБ приходится около 25% всех случаев ТБ; еще больше случаев наблюдается у детей и взрослых с ослабленным иммунитетом. Диагностика внелегочного ТБ часто сопряжена с различными трудностями и требует от врачей получения образцов для проведения микроскопии, посевов и гистопатологических исследований из затронутых органов. Вместе с тем такие тесты часто бывают недоступными, поэтому возникает острая потребность в альтернативных тестах для диагностики ТБ на основе нереспираторных образцов. В 2011 году глобальное бремя ТБ у детей оценивалось на уровне 500 000 случаев, что составляет около 6% всех случаев ТБ. Тем не менее такое бремя, по всей вероятности, остается недооцененным вследствие проблем, связанных с получением микробиологического подтверждения диагноза ТБ у детей.

Анализ Xpert MTB/RIF остается единственным полностью автоматизированным тестом с использованием картриджей в режиме реального времени на основе теста ДНК, при помощи которого можно выявить ТБ и

5 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. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 год (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf).

6 Быстрое внедрение диагностического теста Xpert MTB/RIF. Технические и операционные рекомендации; вопросы практического применения. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 год (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf).

7 Prerequisites to country implementation of Xpert MTB/RIF and key action points at country level: checklist. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_HTM_TB_2011.12_eng.pdf).

устойчивость к рифампицину в течение менее 2 часов, а также единственной отработанной технологией, представляющей собой новое поколение автоматизированных платформ для молекулярной диагностики.

С 2010 года было опубликовано не менее 85 научных публикаций об использовании Xpert MTB/RIF в диагностике легочного, внелегочного ТБ и ТБ у детей, а ряд исследований еще продолжается. С учетом количества дополнительных данных о системе Xpert MTB/RIF, появившихся после 2010 года, возникла необходимость в обновлении программ и рекомендаций ВОЗ. По этой причине в рамках Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом было инициировано три систематических обзора для обновления и пересмотра руководства; в этих обзорах рассматривалось применение Xpert MTB/RIF в диагностике ТБ и устойчивости к рифампицину при легочном и внелегочном ТБ, а также при ТБ у детей. Также были рассмотрены опубликованные исследования финансовой доступности и экономической эффективности Xpert MTB/RIF. ВОЗ созвала Экспертную группу для рассмотрения фактических данных в Les Pensierès (Вейрьедю-Лак, Франция) 20–21 мая 2013 года.

Xpert MTB/RIF представляет собой автоматизированный тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) (т. е. молекулярный тест) с использованием платформы GeneXpert (компания Cepheid (Саннивейл, Калифорния, США)). Xpert MTB/RIF представляет собой однократный тест, который позволяет выявить наличие комплекса *Mycobacterium tuberculosis* и устойчивости к рифампицину

в течение 2 часов с момента начала теста (с минимальными затратами времени на операции, выполняемые вручную) (рисунок 1). В отличие от традиционных тестов амплификации нуклеиновых кислот (NAAT) тест Xpert MTB/RIF позволяет проводить процессы подготовки образцов, ПЦР-амплификации и получения результата в рамках одного замкнутого тестового модуля, которым является картридж Xpert MTB/RIF. После загрузки образцов все этапы анализа проходят автоматически и внутри картриджа. Кроме того, реактив, используемый для разжижения мокроты, обладает бактерицидным действием (т. е. способен убивать бактерии ТБ), что существенно снижает опасения, связанные с биобезопасностью при проведении теста. Эти свойства позволяют вывести технологию за пределы референс лаборатории и использовать ее ближе к пациентам. Тем не менее тест Xpert MTB/RIF требует бесперебойного и стабильного электропитания с контролем температурного режима и ежегодной калибровкой модулей устройства⁸.

Тест можно проводить непосредственно с клиническими образцами, включая свежие образцы мокроты или концентрированный осадок мокроты, полученный после деконтаминации и концентрации мокроты. В обоих случаях исследуемый материал смешивают с реактивом вручную или при помощи прибора для встряхивания и перемешивания, а затем культивируют при комнатной температуре в течение 15 минут. После культивирования 2 мл подготовленного образца помещают в картридж, затем включают устройство.

8 Быстрое внедрение диагностического теста Xpert MTB/RIF. Технические и операционные рекомендации; вопросы практического применения. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 год (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf).

Рисунок 1. Этапы проведения теста Хpert МТВ/RIF^a



^a Рисунок приведен с разрешения Фонда для новых инновационных диагностических средств (FIND).

В анализе Хpert МТВ/RIF используется технология молекулярных маяков для выявления устойчивости к рифампицину. Молекулярные маяки представляет собой зонды для нуклеиновой кислоты, которые распознают наличие или отсутствие нормальной рифампицин-восприимчивой последовательности дикого типа гена *groV* ТБ. Применяется пять маяков с различной окраской, каждый из которых связан с конкретной последовательностью нуклеиновых кислот в амплифицированном гене *groV*. Когда маяк связывается с соответствующей последовательностью, он флуоресцирует (начинает светиться), что указывает на наличие одной из последовательностей гена, характерных

для рифампицин-восприимчивого ТБ. Если маяк не связывается с соответствующей последовательностью или связывается, но позже, то образец потенциально устойчив к рифампицину. Судя по количеству положительных маяков и времени их идентификации (когда флуоресцентный сигнал превышает заранее заданное пороговое значение), а также благодаря мерам по контролю образца можно получить следующие результаты анализа: отсутствие ТБ; наличие ТБ, наличие устойчивости к рифампицину; наличие ТБ, отсутствие устойчивости к рифампицину; наличие ТБ, устойчивость к рифампицину не определена; недействительный результат.

2. Методы

2.1 Обобщение данных

В мае 2013 года в рамках Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом была созвана группа по разработке руководства (именуемая в настоящем документе как «Экспертная группа») для оценки данных по анализу Xpert MTB/RIF с целью обновления стратегических рекомендаций 2011 года по его использованию. ВОЗ инициировала три систематических обзора использования Xpert MTB/RIF в диагностике легочного и внелегочного ТБ, ТБ у детей, для выявления устойчивости к рифампицину, а также обзор финансовой доступности и экономической эффективности Xpert MTB/RIF.

В соответствии со стандартами ВОЗ для оценки фактических данных при разработке стратегических рекомендаций в процессе обобщения имеющихся данных использовалась система GRADE⁹ (Разработка, оценка и экспертиза степени

обоснованности клинических рекомендаций), которая обеспечивает систематическую, структурированную основу для оценки точности тестирования и его воздействия на пациентов и общественное здравоохранение. Оценки, использованные в системе GRADE для определения качества фактических данных и предоставления сведений о настоятельности рекомендаций при помощи априорных вопросов (т. е. вопросов PICO), были согласованы Экспертной группой. Аббревиатура PICO включает в себя следующие четыре компонента, которые подлежат включению в вопросы, регулирующие систематический поиск фактических данных: популяция (Population), на которую направлено действие или вмешательство; вмешательство (Intervention); сравнение (Comparator) и исход (Результат). Вопросы PICO для каждого из обзоров приведены во вставке 3.

Вставка 3. Вопросы PICO для четырех систематических обзоров, в ходе которых оценивалась точность анализа Xpert MTB/RIF при диагностике ТБ

Обзор 1. Обновленный систематический обзор: использование Xpert MTB/RIF для диагностики легочного туберкулеза и устойчивости к рифампицину у взрослых

1. Какова диагностическая точность Xpert MTB/RIF для выявления легочного ТБ у взрослых при использовании Xpert MTB/RIF в качестве замены микроскопии мазка мокроты?
2. Какова диагностическая точность Xpert MTB/RIF для выявления легочного ТБ у взрослых при использовании Xpert MTB/RIF в качестве дополнительного теста после получения отрицательного результата микроскопии мазка мокроты?
3. Какова диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF для выявления легочного ТБ с положительным результатом мазка у взрослых?
4. Какова диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF для выявления легочного ТБ с отрицательным результатом мазка (положительным посевом) у взрослых?
5. Какова диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF для выявления легочного ТБ у ВИЧ-инфицированных взрослых?
6. Какова диагностическая точность теста Xpert MTB/RIF для выявления легочного ТБ у взрослых без ВИЧ-инфекции?
7. Какова диагностическая точность Xpert MTB/RIF для выявления устойчивости к рифампицину при использовании Xpert MTB/RIF в качестве первичного теста вместо фенотипического культурального тестирования лекарственной чувствительности?

9 Schünemann HJ et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 2008, 336:1106–1110.

Обзор 2. Систематический обзор: использование Хpert МТВ/РИФ для диагностики легочного туберкулеза и устойчивости к рифампицину на основе нереспираторных образцов (внелегочный ТБ)

1. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ в целом по сравнению с посевом нереспираторных образцов при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?^a
2. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ в целом по сравнению со смешанным клиническим и лабораторным эталонным стандартом для нереспираторных образцов при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?
 - 2a. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для жидкостей и тканей лимфоузлов при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?
 - 2b. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для плеврального выпота при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?
 - 2c. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для спинномозговой жидкости при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?
 - 2d. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для желудочного сока при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?
 - 2e. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для образцов тканей при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?
3. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для выявления устойчивости к рифампицину на основе нереспираторных образцов при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве первичного теста вместо фенотипического культурального тестирования лекарственной чувствительности?

Обзор 3. Систематический обзор: использование Хpert МТВ/РИФ для диагностики туберкулеза и устойчивости к рифампицину у детей

1. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для выявления ТБ у детей по сравнению с посевом при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?^b
2. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для выявления ТБ у детей по сравнению со смешанным клиническим и лабораторным эталонным стандартом при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?
3. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для выявления ТБ у детей при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве дополнительного теста после получения отрицательного результата микроскопии мазка мокроты?
4. Какова диагностическая точность теста Хpert МТВ/РИФ по сравнению с микроскопией мазка мокроты для диагностики ТБ у детей?
5. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для выявления устойчивости к рифампицину у детей при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве первичного теста вместо фенотипического культурального тестирования лекарственной чувствительности?
6. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для выявления ТБ периферических лимфоузлов у детей при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?
7. Какова диагностическая точность Хpert МТВ/РИФ для выявления туберкулезного менингита у детей при использовании Хpert МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?

Обзор 4. Систематический обзор: финансовая доступность, экономическая эффективность и привлечение ресурсов для расширения использования Xpert МТВ/RIF

1. Для каких скрининговых и диагностических алгоритмов тест Xpert МТВ/RIF является финансово доступным и экономически эффективным тестом?

а Большая часть анализов была проведена с использованием двух эталонных стандартов: посев (текущий эталонный стандарт) и смешанный клинический и лабораторный эталонный стандарт, выбранный авторами исследования (с учетом технических ограничений, связанных с применением посевов в диагностических целях).

б С учетом трудностей, сопряженных с диагностикой ТБ у детей, «обычная практика» относится к общепринятой практике, принятой в данной отрасли, которая может быть различной в разных регионах. Согласно обычной практике для детей (в возрасте от 0 до 15 лет) с подозрением на внутригрудной ТБ (т. е. легочный, плевральный ТБ и ТБ среднестенного или воротного лимфатического узла) обычно требуется бактериологическое подтверждение посредством микроскопии мокроты и посевов (с образцами на основе откашливаемой мокроты, желудочных смывов или индуцированной мокроты). В случае отрицательных бактериологических результатов диагностика ТБ может быть основана на наличии нарушений, связанных с ТБ, при радиографическом обследовании органов грудной клетки, на изучении предыдущих контактов с больными ТБ с бактериовыделением, фактических данных о наличии ТБ-инфекции (т. е. положительная туберкулиновая кожная проба или анализ секретиции гамма-интерферона) и клинических признаках, свидетельствующих о наличии ТБ. При диагностике детей с подозрением на внелегочный ТБ можно получить соответствующие образцы из затронутых органов с последующей микроскопией, анализом посевов и гистопатологическим исследованием.

Было проведено три систематических обзора в соответствии со стандартами, предусмотренными Кокрановским сотрудничеством в Кокрановском руководстве¹⁰. Было проведено комплексное исследование на основе следующих баз данных: Специализированный регистр Кокрановской группы по инфекционным болезням, MEDLINE, Embase, Thomson Reuters Web of Knowledge (ранее – ISI), Medion, LILACS, BIOSIS и Scopus. Также для выявления еще продолжающихся исследований был проведен поиск в метарегистре контролируемых исследований и на Международной платформе ВОЗ для регистрации клинических испытаний. Поиск проводили по всем исследованиям без ограничений в плане языка.

Было проведено комплексное исследование литературных источников об исследованиях экономической эффективности и финансовой доступности теста Xpert МТВ/RIF в базе данных PubMed, базе данных фармакоэкономических исследований (HEED), базе данных по оценке экономической эффективности

Национальной службы здравоохранения Соединенного Королевства, регистре анализа экономической эффективности и в базе данных «Исследовательские статьи по экономике» (RePEc).

При наличии возможности использовался мет-анализ для обобщения результатов независимых исследований, а затем эти результаты представлялись в форме графиков мета-анализа. Если проведение мета-анализа было нецелесообразным по соображениям неоднородности, данные представлялись в описательном виде.

Каждый из обзоров подготовил характеристики данных по системе GRADE по каждому из вопросов PICO. Характеристики данных по системе GRADE были подготовлены для оценки диагностической точности Xpert МТВ/RIF по каждому из систематических обзоров. В систематических обзорах, оценивающих точность диагностических тестов, крайне важно выбрать оптимальный эталонный стандарт, поскольку эталонный стандарт используется для выяснения наличия или отсутствия искомого заболевания. Ниже описаны

¹⁰ Higgins JPT, Green S. Eds. *Cochrane handbook of systematic reviews for interventions*, version 5.1.0. Cochrane Collaboration, 2011 (доступно по адресу: <http://www.cochrane-handbook.org>).

эталонные стандарты, использованные для различных систематических обзоров.

- **Использование Xpert MTB/RIF для выявления легочного ТБ и устойчивости к рифампицину:** в качестве эталонных стандартов использовались традиционные посевы и тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ). Приемлемым эталонным стандартом считался посев с использованием плотных сред или жидких сред промышленного производства, рекомендованных ВОЗ. В качестве эталонных методов ТЛЧ для выявления устойчивости к рифампицину использовались методы, рекомендованные ВОЗ, которые включали в себя метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA).
- **Использование Xpert MTB/RIF для выявления внелегочного ТБ у взрослых и детей:** в качестве эталонных стандартов использовались традиционные посевы (как описано выше) или смешанный эталонный стандарт (СЭС), описанный авторами отдельных исследований, включенных в систематический обзор; в ходе различных исследований СЭС включал в себя определенное сочетание теста амплификации нуклеиновых кислот (NAAT) (кроме Xpert MTB/RIF), гистологии, мазка, посева, биохимических анализов, симптомов ТБ или реакции на назначение противотуберкулезной терапии.
- **Использование Xpert MTB/RIF для выявления ТБ и устойчивости к рифампицину у детей:** в качестве эталонного стандарта использовались традиционные посевы (как описано выше) или клинический эталонный стандарт для ТБ с учетом ограничений, связанных с микробиологическим посевом у детей. При использовании

клинического стандарта детей считали положительным, если они приступили к противотуберкулезной терапии в результате клинической диагностики ТБ. Этот широкий клинический эталонный стандарт был выбран с учетом разнообразных методов и клинических определений, использованных в исследованиях. Дети были отнесены к клинической группе «без ТБ» (т. е. с отрицательная группа согласно клиническому эталонному стандарту ТБ), если: 1) им не был поставлен другой диагноз; или 2) они не приступили к противотуберкулезной терапии, однако их состояние улучшилось (или их состояние не ухудшилось как минимум через 1 месяц контрольного наблюдения после включения в исследование).

С применением основы GRADE результаты чувствительности и специфичности использовались как репрезентативные показатели для результатов, важных для пациентов; эти показатели были основаны на относительной важности или влиянии ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Низкая чувствительность приводила бы к ложноотрицательным результатам и невыявлению больных с ТБ или МЛУ-ТБ, что пагубно сказывалось бы на показателях заболеваемости, смертности и распространения 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.

Показатели подлинно положительных, подлинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов рассчитывались на основе клинической предсказуемости результата испытания, т. е. предполагаемая

распространенность ТБ составляла 2,5, 5 и 10% среди пациентов с подозрением на ТБ, которые прошли скрининг, а предполагаемая распространенность устойчивости к рифампицину составляла 5 и 15% (репрезентативный показатель для МЛУ-ТБ) среди пациентов с подтвержденным ТБ.

Оценка влияния на пациентов была проведена с учетом следующих значений:

- подлинно положительные результаты – польза для пациентов в результате быстрой диагностики и лечения;
- подлинно отрицательные результаты – польза для пациентов, которым не было проведено не нужное им лечение; польза в результате уверенности пациента в себе и наличия возможностей для постановки альтернативного диагноза;
- ложноположительные результаты – вероятность беспокойства и болезненных ощущений, вызванных дополнительными исследованиями, ненужным лечением или обоими факторами; вероятность того, что ложноположительный результат может привести к приостановке дальнейшей диагностики;
- ложноотрицательные результаты – повышенный риск заболеваемости и смертности, а также риск дальнейшего распространения ТБ в сообществе.

Для каждого результата качество данных по системе GRADE первоначально расценивалось как «высокое», поскольку все исследования были перекрёстными или когортными и проспективно включали в себя пациентов с подозрением на ТБ или МЛУ-ТБ. Качество данных и ограничения, связанные с исследованиями, также оценивались с использованием шести критериев GRADE: 1) дизайн исследования;

2) риск систематической ошибки; 3) прямота; 4) непоследовательность; 5) погрешность; и 6) систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования/ систематическая ошибка сообщения информации пациентом.

Для оценки исследований была использована Качественная оценка исследований диагностической точности (QUADAS-2)¹¹. Этот инструмент оценки состоит из четырех областей: отбор пациентов, индексный тест, эталонный стандарт, а также ход и сроки.

2.2 Совещание Экспертной группы

Руководящий комитет ВОЗ разработал вопросы PICO и представил их Экспертной группе для рассмотрения и изменения. Руководящий комитет также подготовил первоначальный список соответствующих результатов, включая желательные и нежелательные эффекты, и потребовал от Экспертной группы определить любые другие важные результаты.

Перед совещанием был проведен вебинар с участниками Экспертной группы с целью усовершенствования и подготовки окончательной версии предложенных результатов, являющихся важными для пациентов, а также для оценки их относительной важности. Экспертная группа определила следующие результаты по каждому из вопросов PICO, а также единогласно одобрила оценки их важности:

- критические результаты – диагностическая точность выраженная подлинно положительным, подлинно отрицательным, ложноположительным и ложноотрицательным результатами; время до постановки диагноза;
- важный результат – стоимость.

11 Whiting PF et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*, 2011, 155:529–536.

Совещание проходило под председательством эксперта в области обобщения доказательных данных. Решения принимались на основе консенсуса. Вопросы, поднятые участниками, были учтены и включены в окончательный отчет по итогам совещания. Подробный отчет по итогам совещания был подготовлен Руководящим комитетом; отчет прошел через несколько редакций, прежде чем был окончательно утвержден участниками Экспертной группы.

2.3 Внешний обзор

В июне 2013 года результаты и рекомендации, выработанные в ходе совещания Экспертной группы, были представлены на рассмотрение Стратегической и технической консультативной группе по ТБ (СТКГ-ТБ / STAG-TB) ВОЗ, участники которой выступили в качестве группы, отвечавшей за внешний обзор. СТКГ-ТБ согласилась с рекомендациями, внесенными Экспертной группой, и порекомендовала ВОЗ разработать

обновленную программу по использованию Xpert MTB/RIF для диагностики ТБ и устойчивости к рифампицину при легочном и внелегочном ТБ, а также устойчивости к рифампицину у взрослых и детей и распространить обновленную программу. СТКГ-ТБ также порекомендовала ВОЗ продолжить выполнение глобального плана координации и внедрения, направленного на расширение использования анализа Xpert MTB/RIF¹².

2.4 Подготовка обновления рекомендаций

Проект обновления стратегии на основе рекомендаций, вынесенных Экспертной группой в результате достигнутого консенсуса, был впоследствии подготовлен Руководящим комитетом и передан Экспертной группе и участникам СТКГ-ТБ с соблюдением того же согласовательного процесса, который был описан выше.

3. Сфера применения

Настоящий документ замещает собой программное заявление ВОЗ 2011 года об анализе Xpert MTB/RIF¹³ и представляет практическое сводное изложение обновленных данных и рекомендаций по использованию Xpert MTB/RIF для диагностики легочного и внелегочного ТБ и выявления устойчивости к рифампицину у взрослых и детей. Его следует изучать вместе с подробными заключениями отчета по итогам совещания Экспертной

группы от 2013 года¹⁴ и с документами ВОЗ по системе внедрения средств диагностики ТБ. Эти документы доступны по адресу: <http://www.who.int/tb/dots/laboratory/policy/en>; в них содержатся руководства по внедрению диагностических средств и методов, одобренных ВОЗ, в контексте инфраструктуры стран, имеющих ресурсы, эпидемиологической ситуации с ТБ и МЛУ-ТБ и реформы политики в отношении ТБ. Данное

12 *Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis (STAG-TB): report of the 13th meeting*. Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO/HTM/TB/2013.09) (доступно по адресу: http://www.who.int/tb/advisory_bodies/STAG_report2013.pdf).

13 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. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2011 год (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf).

14 *Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children: Expert Group meeting report*. Geneva, World Health Organization, 2013 (доступно по адресу: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/).

обновление программы будет поддержано вторым изданием Руководства ВОЗ по внедрению Xpert МТВ/РИФ (публикация на основе руководства по программе)¹⁵.

Уже имеющиеся средства диагностики ТБ не являются взаимоисключающими и могут использоваться в разных комбинациях в скрининговых и диагностических алгоритмах, которые в большой степени зависят от условий и имеющихся ресурсов в каждой стране. Поэтому для определения наиболее экономически эффективных и действенных алгоритмов в отдельно взятых странах требуются рекомендации экспертов, работающих в ТБ лабораториях; эти алгоритмы должны быть разработаны согласно стандартам и процедурам ВОЗ и реализованы в рамках общих комплексных мероприятий по укреплению лабораторий.

Настоящее руководство следует использовать для поддержки внедрения технологии Xpert МТВ/РИФ для диагностики ТБ и выявления устойчивости к рифампицину в рамках программ по борьбе с ТБ и ТБ–ВИЧ. Эти программы предназначены для использования менеджерами и руководителями лабораторий, работающих в рамках таких программ, по

согласованию с внешними лабораторными консультантами, донорскими организациями, техническими советниками, лаборантами, специалистами по закупке лабораторного оборудования, поставщиками медицинских услуг из частного сектора, представителями соответствующих государственных структур и партнерских организаций, 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 и ТБ–ВИЧ, также могут с пользой применять этот документ.

3.1 Дата пересмотра – 2017 год

Обзор дополнительных данных по внедрению данной технологии, будет проводиться ежегодно, а руководство будет совершенствоваться на основании более всесторонней оценки новой технологии в условиях эксплуатации после ее внедрения; такая оценка будет включать в себя анализы экономической эффективности, затрат и результатов для каждой отдельной страны.

4. Доказательная база для разработки политики

4.1 Использование Xpert МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых

В ходе Кокрановского обзора, результаты которого были опубликованы 31 января 2013 года¹⁶, было рассмотрено 18 исследований (рисунок 2). 7 февраля 2013 года был проведен

дополнительный поиск литературных источников, по результатам которого было выявлено 9 новых исследований (рисунок 3). По результатам комбинированного поиска литературных источников было выявлено и оценено 27 соответствующих исследований в 36 исследовательских центрах (26 опубликованных и 1 неопубликованное исследование).

¹⁵ Xpert МТВ/РИФ implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2014 (доступно по адресу: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/).

¹⁶ Steingart KR et al. Xpert® МТВ/РИФ assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, (1): CD009593 (doi:10.1002/14651858.CD009593.pub2).

Рисунок 2. Выбор исследований по оценке точности Хpert МТВ/RIF для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых: блок-схема исследований, выявленных в ходе первоначального поиска литературных источников

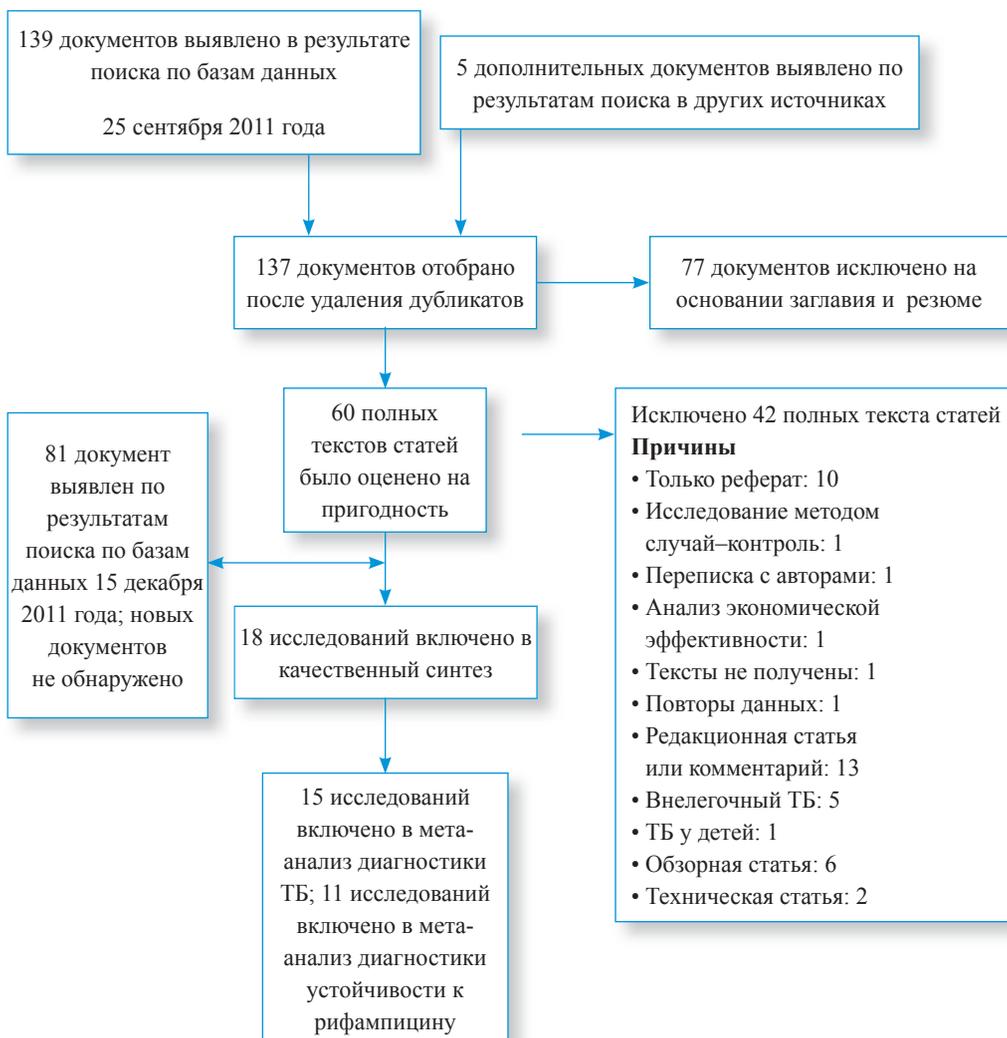
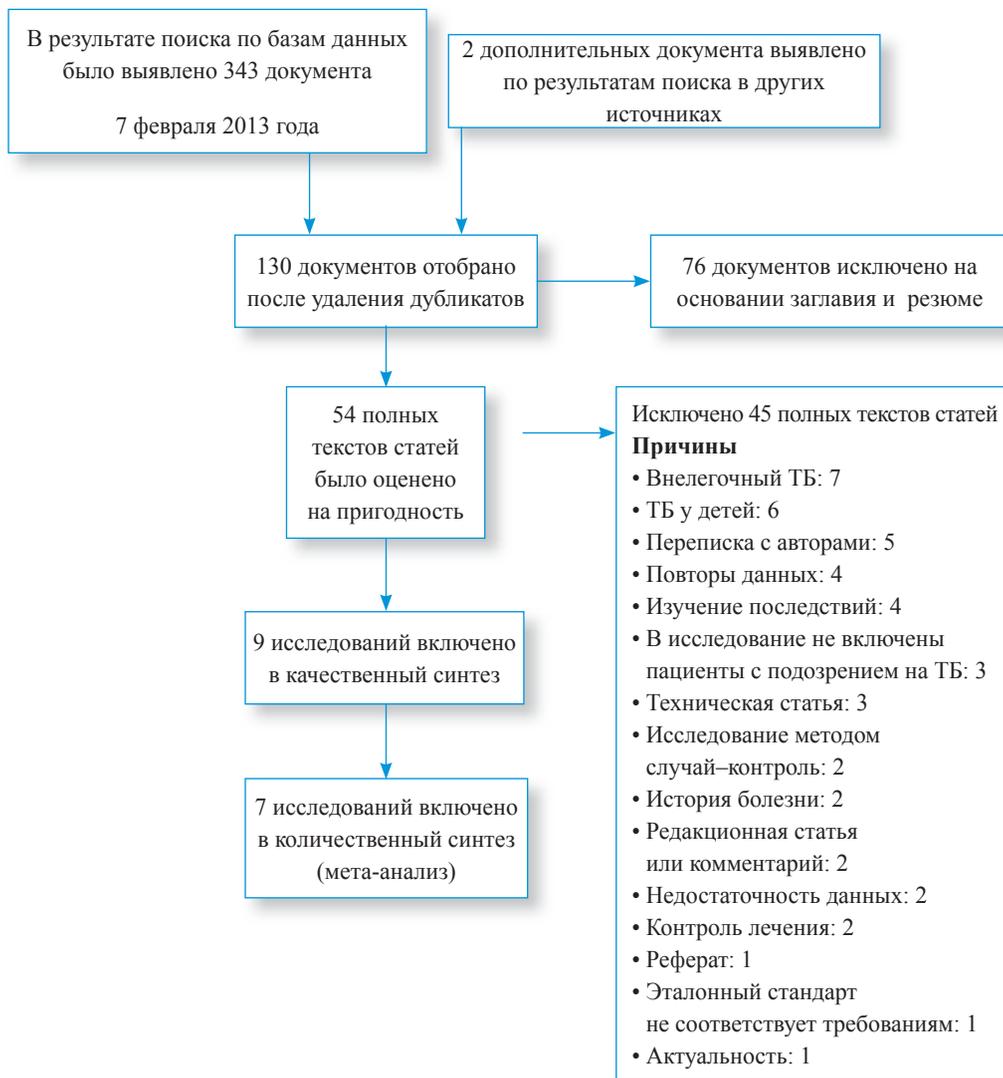


Рисунок 3. Выбор исследований по оценке точности Xpert MTB/RIF для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых: блок-схема исследований, выявленных в ходе обновленного поиска литературных источников

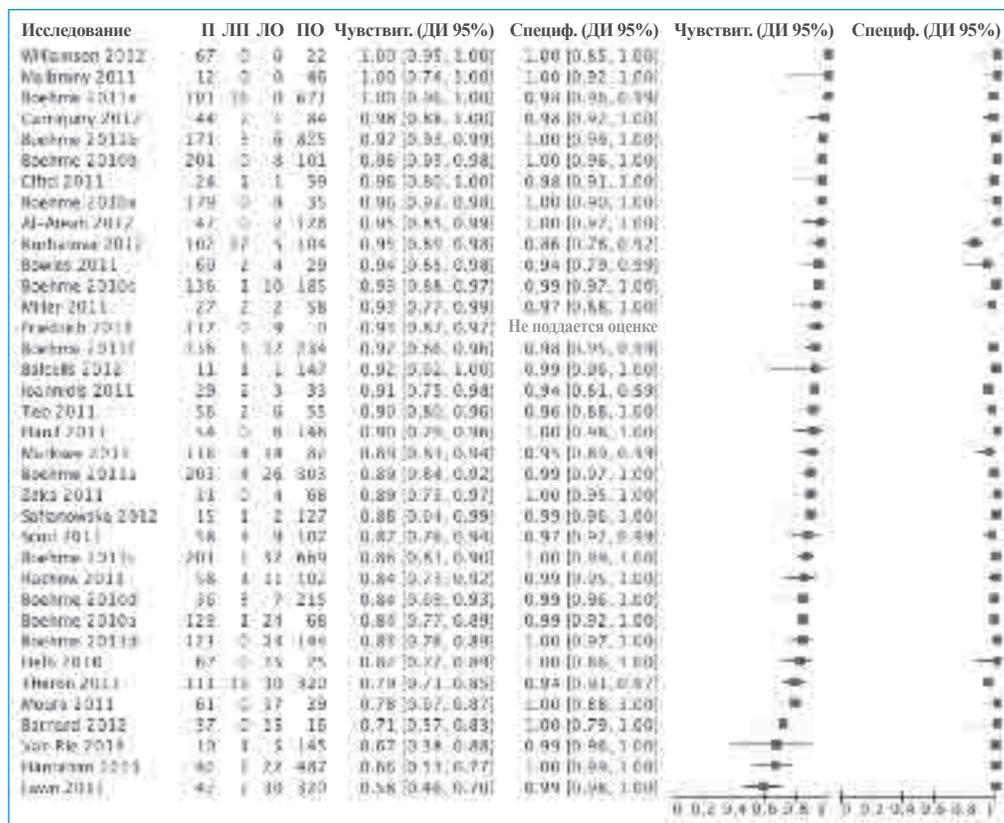


Для оценки точности Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ были собраны данные 27 исследований с 9558 участниками; в мета-анализ было включено 22 исследования с 9008 участниками. Было исключено 5 исследований, в которых принимали участие в основном пациенты с положительным или

отрицательным результатом мазка мокроты. Сводная чувствительность Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ составила 88% (байесовский доверительный интервал (БДИ) 95%, 84–92%); сводная специфичность при выявлении ТБ составила 99% (БДИ 95%, 98–99%) (рисунок 4)¹⁷.

¹⁷ Байесовский доверительный интервал (БДИ) является байесовским эквивалентом доверительного интервала (ДИ).

Рисунок 4. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/RIF при выявлении легочного ТБ в ходе 27 исследований (36 исследовательских центров)^а



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.

а На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

4.1.1 Использование Xpert МТВ/RIF в качестве замены микроскопии мазка

По результатам 21 исследования (8880 участников) были получены данные о сравнении чувствительности анализа Xpert МТВ/RIF и микроскопии мазка. Сводная чувствительность для микроскопии мазка составила 65% (БДИ 95%, 57–72%).

Сводная чувствительность для Xpert МТВ/RIF составила 88% (БДИ 95%, 84–92%). Следовательно, по сравнению с микроскопией мазка анализ Xpert МТВ/RIF позволяет диагностировать ТБ среди случаев с диагнозом, подтвержденным посевом, на 23% чаще (БДИ 95%, 15–32%) (таблица 2).

Таблица 2. Сводная чувствительность и специфичность анализа Хpert МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину

Тип анализа (кол-во исследований, кол-во участников)	Медиана сводной чувствительности (%) (БДИ 95%)	Медиана сводной специфичности (%) (БДИ 95%)
Использование Хpert МТВ/РИФ в качестве первичного теста для выявления ТБ вместо микроскопии (22, 9008)	88 (84–92)	99 (98–99)
Использование Хpert МТВ/РИФ в качестве дополнительного теста для выявления ТБ после получения отрицательного результата микроскопии мазка (23, 7151)	68 (61–74)	99 (98–99)
Использование Хpert МТВ/РИФ в качестве первичного теста для выявления устойчивости к рифампицину вместо традиционного тестирования лекарственной чувствительности в качестве первичного теста ^а	95 (90–97)	98 (97–99)

БДИ – байесовский доверительный интервал; БДИ – это байесовский эквивалент доверительного интервала.

^а Оценки сводной чувствительности и специфичности при выявлении устойчивости к рифампицину были определены отдельно при помощи одномерных анализов. Анализ сводной чувствительности включал в себя 17 исследований (555 участников); анализ сводной специфичности включал в себя 24 исследования (2414 участников).

4.1.2 Использование Хpert МТВ/РИФ в качестве дополнительного теста после микроскопии

Анализ Хpert МТВ/РИФ при использовании в качестве дополнительного теста после получения отрицательного результата микроскопии мазка (23 исследования, 7151 участник) продемонстрировал сводную чувствительность на уровне 68% (БДИ 95%, 61–74%); сводная специфичность составила 99% (БДИ 95%, 98–99%). Иными словами, при помощи Хpert МТВ/РИФ было выявлено 68% случаев ТБ с отрицательным результатом микроскопии мазка с подтвержденным посевом, что увеличило количество выявленных случаев в данной группе на 68% (БДИ 95%, 61–74%) (таблица 2).

4.1.3 Использование Хpert МТВ/РИФ для выявления ТБ с положительным мазком и положительным посевом

В исследованиях, в которых сообщалось о случаях с положительным мазком (24 исследования, 33 исследовательских центра, 2071 участник), наблюдалось незначительное изменение оценок чувствительности (95–100%).

В ходе мета-анализа выяснилось, что сводная чувствительность для ТБ с положительным мазком мокроты и положительным посевом оказалась очень высокой на уровне 98% (БДИ 95%, 97–99%) (23 исследования, 1952 участника). Оценки сводной специфичности анализа Хpert МТВ/РИФ не проводились, поскольку участников подгруппы с положительным мазком рассматривали в качестве пациентов с истинным диагнозом ТБ.

4.1.4 Использование Хpert МТВ/РИФ для выявления ТБ с отрицательным мазком и положительным посевом

По результатам 24 исследований (33 исследовательских центра, 7247 участников) были получены данные о случаях с отрицательным мазком. Наблюдалась существенная вариабельность оценок чувствительности (в пределах 43–100%). Оценки специфичности показали меньшую вариабельность (в пределах 86–100%). В мета-анализ было включено 23 исследования, которые позволили провести непосредственное сравнение между подгруппами с положительным и отрицательным мазком.

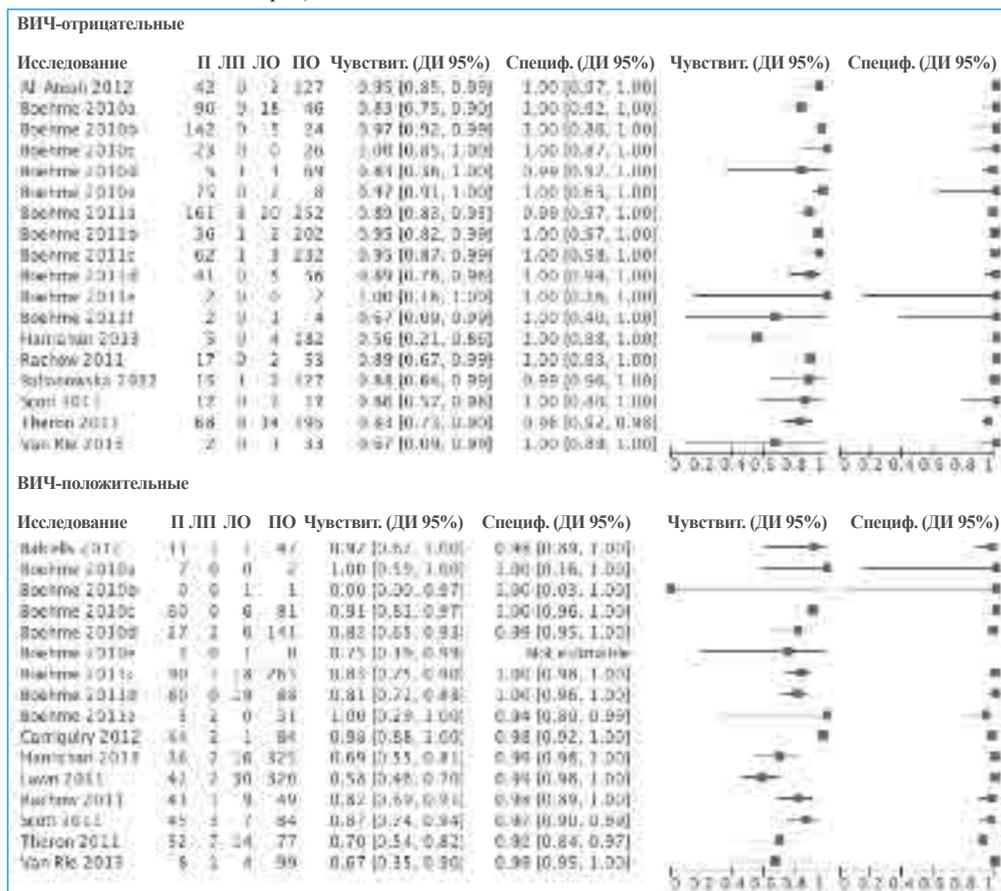
Сводная оценка чувствительности для ТБ с отрицательным мазком и положительным посевом составила 68% (БДИ 95%, 61–74%).

4.1.5 Использование Xpert MTB/RIF для выявления легочного ТБ среди ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных лиц

В 9 исследованиях (18 исследовательских центров, 2555 участников) приводились данные о ВИЧ-отрицательных пациентах, а в 10 исследованиях (16 исследовательских центров, 2378 участников) – о ВИЧ-

положительных пациентах (рисунок 5). Наблюдалась существенная вариабельность чувствительности в ВИЧ-отрицательной (в пределах 56–100%) и ВИЧ-положительной подгруппах (в пределах 0–100%). Возможно, что такая вариабельность объясняется небольшим количеством участников нескольких исследований. По сравнению с чувствительностью специфичность изменялась в обеих подгруппах в меньшей степени: от 96 до 100% в ВИЧ-отрицательной подгруппе и от 92 до 100% в ВИЧ-положительной подгруппе.

Рисунок 5. Графики мета-анализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении легочного ТБ у ВИЧ-отрицательных лиц с подозрением на ТБ (9 исследований, 18 исследовательских центров) и у ВИЧ-положительных лиц с подозрением на ТБ (10 исследований, 16 исследовательских центров)^a



ПП – подинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал. а На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подинно отрицательные).

В мета-анализ было включено 7 исследований с данными как о ВИЧ-отрицательных (1470 участников) так и ВИЧ-положительных (1789 участников) лицах. Сводная чувствительность в ВИЧ-отрицательной подгруппе составила 86% (БДИ 95%, 76–92%), в ВИЧ-положительной подгруппе – 79% (БДИ 95%, 70–86%).

Показатели соответствующей сводной специфичности оказались сходными: специфичность в ВИЧ-отрицательной подгруппе составила 99% (БДИ 95%, 98–100%), в ВИЧ-положительной подгруппе – 98% (БДИ 95%, 96–99%). При корректировке доли пациентов с положительным результатом мазка в каждом из исследований влияние ВИЧ-ковариата снижалось, что позволяет предположить, что определенные различия между ВИЧ-положительной и ВИЧ-отрицательной подгруппой могут объясняться различными результатами мазка.

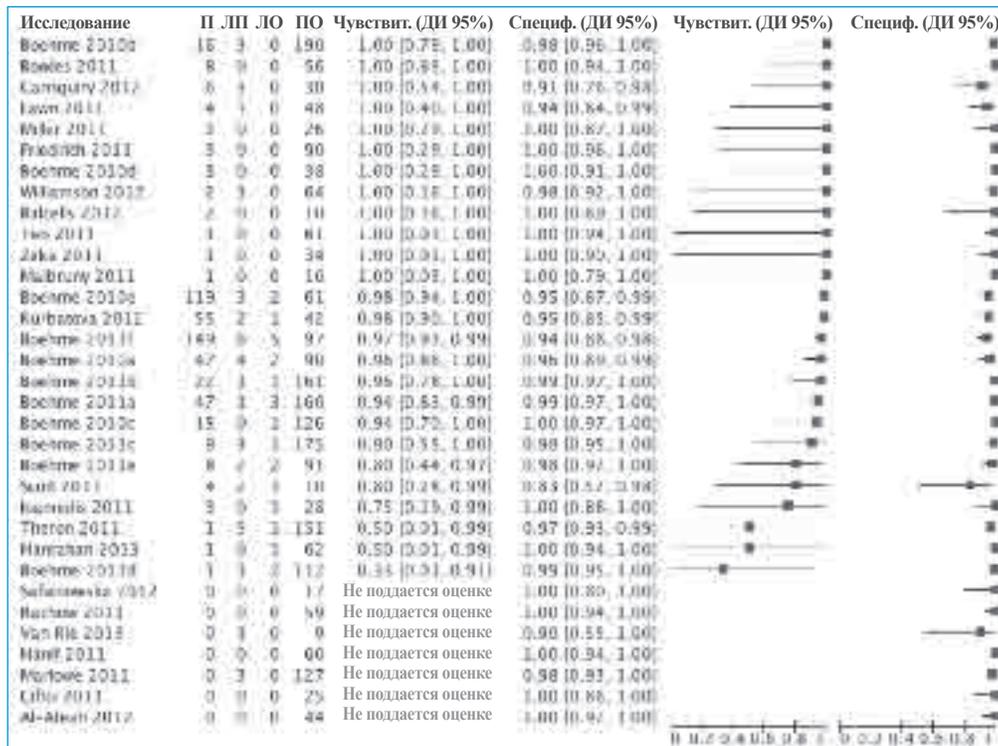
По результатам 5 исследований были получены данные, которые оценивали точность Xpert МТВ/RIF у ВИЧ-положительных лиц с ТБ, с положительным посевом и отрицательным результатом мазка. Чувствительность анализа Xpert МТВ/RIF у ВИЧ-положительных лиц с ТБ с отрицательным результатом мазка и положительным посевом находилась в пределах от 43 до 93%; у ВИЧ-положительных лиц с ТБ с положительным результатом мазка и положительным посевом находилась в пределах от 91 до 100%. Данных было достаточно для проведения однофакторного мета-анализа для оценки чувствительности Xpert МТВ/RIF. У ВИЧ-инфицированных людей сводная чувствительность Xpert МТВ/RIF для ТБ с отрицательным результатом мазка и положительным посевом составила

61% (БДИ 95%, 42–79%) по сравнению с 97% (БДИ 95%, 91–99%) для ТБ с положительным результатом мазка и положительным посевом; результаты носят статистически значимый характер (данные не показаны). Следовательно, среди лиц, инфицированных одновременно ВИЧ и ТБ, у пациентов с положительным результатом мазка ТБ выявляется при помощи Xpert МТВ/RIF с большей вероятностью, чем у пациентов с отрицательным результатом мазка.

4.1.6 Использование Xpert МТВ/RIF для выявления устойчивости к рифампицину

По результатам 24 исследований из 27 (33 исследовательских центра, 2969 участников) были получены данные касательно диагностики устойчивости к рифампицину на основании 555 образцов, устойчивых к рифампицину. На рисунке 6 приведены графики мета-анализа чувствительности и специфичности для данного анализа. Несмотря на вариабельность оценок чувствительности (в пределах 33–100%), в целом более низкие оценки чувствительности относились только к исследовательским центрам с небольшим количеством образцов, устойчивых к рифампицину. Наблюдалась более низкая вариабельность специфичности (в пределах 83–100%). Сводная чувствительность по результатам однофакторного анализа составила 95% (БДИ 95%, 90–97%); сводная специфичность составила 98% (БДИ 95%, 97–99%). Сводная чувствительность и специфичность оказались аналогичными по результатам применения двухфакторного анализа к подмножеству исследований, в которых были представлены данные как по чувствительности, так и по специфичности (17 исследований, 2624 участника).

Рисунок 6. Графики мета-анализа чувствительности и специфичности анализа Xpert MTB/RIF при выявлении устойчивости к рифампицину при использовании Xpert MTB/RIF в качестве первичного теста вместо фенотипического культурального тестирования лекарственной чувствительности по результатам 24 исследований (33 исследовательских центра) (исследования представлены в порядке понижения чувствительности и количества подлинно положительных результатов)^a



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.

^a На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

4.1.7 Влияние версии анализа Xpert MTB/RIF

Диагностика устойчивости к рифампицину при помощи системы Xpert MTB/RIF основана на различии между первым *M. tuberculosis*-специфичным маяком или зондом (раннее значение порогового цикла) и последним маяком (позднее значение порогового цикла). Это различие называют дельта-значением порогового цикла. В ранних версиях системы Xpert MTB/RIF устойчивость к рифампицину

определялась при дельта-значениях порогового цикла более 3,5 циклов; чувствительность к рифампицину определялась при дельта-значениях порогового цикла 3,5 цикла или менее (при использовании картриджа G1 в системе Xpert MTB/RIF). Начиная с мая 2010 года производитель изменил значение отсечки дельта-значения порогового цикла, чтобы повысить специфичность Xpert MTB/RIF при выявлении устойчивости к рифампицину (при использовании картриджа G2 и G3 в системе Xpert MTB/

RIF). Еще одно изменение было внесено в конце 2011 года (при использовании картриджа G4), в соответствии с которым была изменена последовательность молекулярного маяка «Зонд В» для улучшенного выявления устойчивости к рифампицину при наличии флуктуаций температуры обработки. Изменения, связанные с гидродинамикой и программным обеспечением, практически свели к нулю ошибку детектирования потери сигнала (известную как «ошибка 5011») и обеспечили высокую чувствительность и специфичность при выявлении ТБ и устойчивости к рифампицину. Указанные усовершенствования были реализованы в рамках обычной программы усовершенствования продукции. Компания Serheid, Фонд для новых инновационных диагностических средств (FIND) и Университет медицины и стоматологии штата Нью-Джерси продолжают мониторинг клинических характеристик теста Xpert MTB/RIF. К 2013 году картриджи G4 остались единственным из всех имеющихся типов картриджей.

Было изучено влияние версии Xpert MTB/RIF на чувствительность и специфичность при выявлении устойчивости к рифампицину. Сводная чувствительность для исследований с использованием картриджей G2, G3 или G4 системы Xpert MTB/RIF (13 исследований) составила 93% (БДИ 95%, 87–97%), для исследований с использованием картриджа G1 (4 исследования) – 97% (БДИ 95%, 91–99%). Сводная специфичность для исследований с использованием картриджей G2, G3 или G4 системы Xpert MTB/RIF (15 исследований) составила 98% (БДИ 95%, 96–99%), для исследований с использованием картриджа G1 (4 исследования) – 99% (БДИ 95%, 98–100%). Перекрывающиеся байесовские доверительные интервалы указывают на отсутствие статистически значимой разницы между оценками чувствительности или

специфичности для картриджей G1 по сравнению с более поздними версиями картриджей.

4.1.8 Точность картриджа G4 системы Xpert MTB/RIF

В ходе двух исследований с использованием картриджа G4 системы Xpert MTB/RIF были получены данные, достаточные для определения специфичности. В одном исследовании специфичность составляла 100% (10/10 испытаний) (доверительный интервал (ДИ) 95%, 69–100%); специфичность во втором исследовании составила 95% (42/44 испытаний) (ДИ 95%, 85–99%) (рисунок 6).

FIND была оценена диагностическая точность картриджа G4¹⁸ в ходе исследования на основе испытаний 233 архивных образцов мокроты, хранившихся в Борстеле (Германия), полученных от лиц с подозрением на ТБ; кроме того, было использовано 184 замороженных осадка из Лимы (Перу) с положительными пробами на кислотоустойчивые бактерии (КУБ), а также замороженные образцы мокроты, полученные еще от 231 пациента из Баку (Азербайджан), которые были включены в исследование позже. Все образцы были отправлены в Германию для проведения теста с использованием картриджа G4. Свежие образцы мокроты от 30 пациентов прошли тест с использованием картриджей G3 и G4 в Кампале (Уганда); еще 218 образцов было оценено с использованием картриджей G3 и G4 в Кейптауне (ЮАР).

Во всех исследовательских центрах в качестве эталонного стандарта использовались минимум один посев Левенштейна–Йенсена и минимум один посев с использованием системы обнаружения микобактерий ВАСТЕС MGIT (пробирка с индикатором роста микобактерий) 960 Mycobacterial Detection System (компания Becton Dickinson, Франклин-Лэйкс, Нью-Джерси, США), с образцами

18 Report: performance of Xpert MTB/RIF version G4 assay. Geneva, Foundation for Innovative New Diagnostics, 2011 (доступно по адресу: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/map/findg4cartridge.pdf>).

M. tuberculosis, подтвержденными при помощи систем Capilia (Tauns Laboratories, Сидзуока, Япония), GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience, Нерен, Германия) или GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Нерен, Германия). Традиционное тестирование на устойчивость к рифампицину проводили при помощи метода пропорций в среде Левенштейна–Йенсена или системы BACTEC MGIT 960, а в некоторых случаях – только при помощи анализа Genotype MTBDRplus. Генетическое секвенирование проводили по результатам, для которых не совпадали результаты, полученные при помощи теста Xpert MTB/RIF и традиционного ТЛЧ. Шесть пациентов (с отрицательным мазком и отрицательным посевом) начали противотуберкулезную терапию и были исключены из анализа. Генетическое секвенирование применялось для несовпадающих результатов в целях определения чувствительности и специфичности.

Общая чувствительность для ТБ, устойчивого к рифампицину, составила 98,9% (87/88 испытаний) (ДИ 95%, 93,8–99,8%); общая специфичность для ТБ, чувствительного к рифампицину, составила 99,8% (433/434 испытаний) (ДИ 95%, 98,7–100%). В четырех случаях, когда результаты не совпадали (по результатам теста Xpert MTB/RIF образцы были определены как чувствительные к рифампицину, а по результатам ТЛЧ – как устойчивые), было проведено секвенирование региона *groB*; проблема с несопадением результатов в трех из четырех случаев была разрешена в пользу теста Xpert MTB/RIF. В девяти случаях, когда результаты не совпадали, и по результатам теста Xpert MTB/RIF образцы были определены как устойчивые к рифампицину, а по результатам ТЛЧ – как чувствительные к рифампицину,

было проведено секвенирование региона *groB*; проблема несовпадения результатов в восьми из этих случаев была разрешена в пользу теста Xpert MTB/RIF.

4.1.9 Точность эталонных стандартов

Посев считается наилучшим эталонным стандартом в случае активной формы ТБ и использовался в качестве эталонного стандарта ТБ в систематическом обзоре легочного ТБ. Методы фенотипического культурального ТЛЧ в рекомендованных ВОЗ критических концентрациях были эталонным стандартом для определения устойчивости к рифампицину¹⁹.

В ходе трех недавних исследований возникли вопросы касательно использования (для выявления устойчивости к рифампицину) фенотипического ТЛЧ, в частности автоматизированной системы BACTEC MGIT 960. Van Deun с коллегами представили данные о том, что при использовании систем BACTEC 460 и BACTEC MGIT 960 упускались определенные штаммы, ассоциированные с низким уровнем устойчивости к рифампицину²⁰. При помощи анализа Xpert MTB/RIF и секвенирования генов Williamson с коллегами выявили четырех пациентов (трех с доступной клинической информацией), изоляты ТБ которых содержали мутации гена *groB*, но по результатам, полученным при помощи системы BACTEC MGIT 960, их изоляты были восприимчивы к рифампицину. В данном исследовании у 2/49 (4,1%) пациентов, в изолятах которых не было явных мутаций гена *groB*, лечение оказалось неэффективным по сравнению с 3/3 (100%) пациентами, в изолятах которых были мутации гена *groB* и которые считались восприимчивыми к рифампицину при использовании фенотипических методов²¹.

19 Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.392).

20 Van Deun A et al. Mycobacterium tuberculosis strains with Высокое ly discordant rifampicin susceptibility test results. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009, 47:3501–3506.

21 Williamson DA et al. An evaluation of the Xpert MTB/RIF assay and detection of false-positive rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2012, 74:207–209.

В одном из исследований с участием пациентов, проходивших повторное лечение, Van Deun с коллегами обнаружили, что при быстром фенотипическом ТЛЧ, особенно при использовании системы ВАСТЕС MGIT 960, часто упускались спорные мутации гена *rpoB*, отвечающие за устойчивость низкого уровня. Также данный феномен наблюдался при использовании традиционного медленного ТЛЧ, однако в меньшей степени²². Авторы предположили, что это может являться причиной выявленной недостаточной специфичности молекулярного ТЛЧ для рифампицина. Несмотря на то что в исследовании принимали участие пациенты, проходившие повторное лечение, результаты также оказались схожими для пациентов, которым диагноз ТБ был поставлен впервые (A Van Deun, personal communication, 2013).

Следовательно, использование только фенотипического ТЛЧ в качестве эталона для определения специфичности молекулярного метода ТЛЧ может снижать специфичность молекулярного метода ТЛЧ. В свете обнаруженных фактов неясно, может ли анализ Xpert MTB/RIF превосходить фенотипические методы ТЛЧ при оценке устойчивости к рифампицину и до какой степени.

ВОЗ продолжает сбор и оценку поступающих данных по этому вопросу и официально рассмотрит точность фенотипических эталонов диагностики устойчивости при использовании метода ТЛЧ, как только будут накоплены достаточные данные.

4.2 Использование Xpert MTB/RIF для диагностики внелегочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей

Был проведен поиск опубликованных и неопубликованных отчетов об исследованиях,

доступных в период с 1 января 2007 года по 14 декабря 2012 года. По результатам поиска литературных источников было обнаружено 22 соответствующих исследования, в которых использовалось 5922 образца. На рисунке 7 приведены Рекомендации по выбору наиболее предпочтительных исследований для включения в систематические обзоры и мета-анализы (PRISMA).

Тринадцать исследований (59%) были проведены в странах с низким и средним уровнем дохода. Все исследования были проведены в медицинских центрах третичного уровня или референс лабораториях. В 2 исследованиях (одно исследование было проведено Bates, другое –Walters) принимали участие только дети²³; 9 исследований проведены без участия детей. В остальных 11 исследованиях доля детей в популяции исследования варьировалась от 2 до 34%. В 3 опубликованных и в 4 неопубликованных исследованиях использовался только один тип образцов (например, только плевральный выпот). В остальных исследованиях использовали различные типы образцов в различных соотношениях. В 12 исследованиях сообщалось только об одном образце на каждого пациента; в других исследованиях сообщалось о нескольких образцах на каждого пациента или количество образцов на каждого пациента не указывалось вовсе. В 6 исследованиях использовали замороженные архивные образцы, в 15 исследованиях использовали свежие образцы, а в одном исследовании – как свежие, так и замороженные образцы.

Рассмотренные исследования отличались как типами тестируемых образцов, так и их относительным количеством в каждом из исследований. Неоднородность рабочих характеристик анализа Xpert MTB/RIF (прежде всего в плане чувствительности) оказалась

22 Van Deun A et al. Rifampicin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard. *Journal of Clinical Microbiology*, 2013, 51:2633–2640.

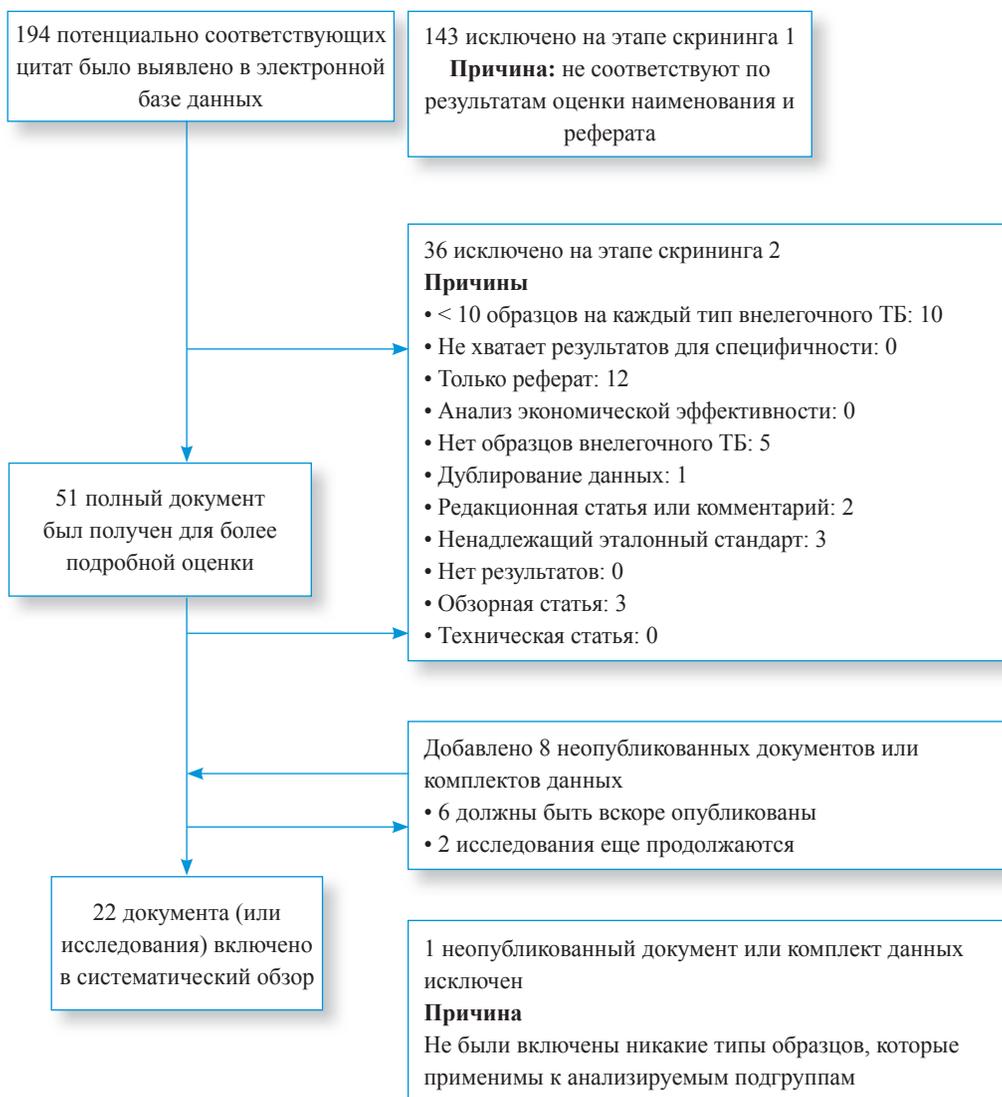
23 Дополнительную информацию об исследованиях можно найти в приложениях к документу *Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children: Expert Group meeting report*. Geneva, World Health Organization, 2013 (доступно по адресу: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/).

существенной при использовании различных типов образцов. Следовательно, использование таких исследований для получения общей оценки точности Xpert MTB/RIF для диагностики внелегочного ТБ не имеет смысла.

Был проведен анализ заранее выбранных подгрупп по типам образцов (т. е. плевральный выпот, аспират или биоптат лимфоузлов, СМЖ, желудочный сок и

другие ткани, отличные от лимфоузлов) для учета неоднородности исследований. Данные о результатах мазка для различных типов образцов оказались недоступными. Следовательно, образцы, включенные в подгруппы, характеризовались положительными, отрицательными или неустановленными результатами мазка.

Рисунок 7. Выбор исследований по оценке точности Xpert MTB/RIF для диагностики внелегочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей: блок-схема исследований, включенных в обзор



4.2.1 Диагностика ТБ лимфоузлов на основе образцов, полученных посредством биопсии или тонкоигольной прицельно-аспирационной биопсии

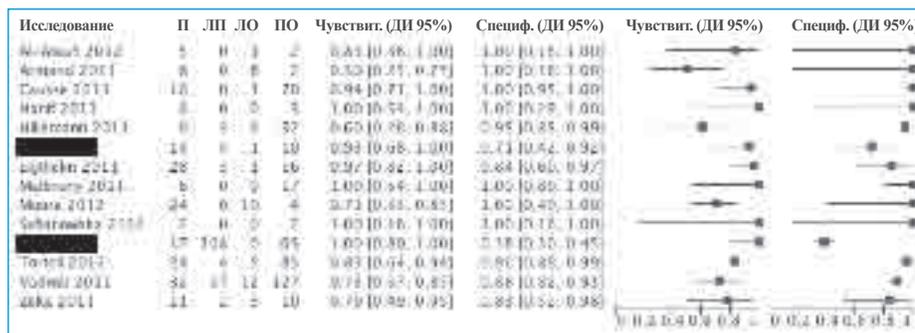
Было выявлено 14 исследований, в которых точность Xpert МТВ/RIF изучалась на основе образцов, полученных посредством биопсии лимфоузлов или тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), по сравнению с эталонным стандартом (рисунок 8). Мета-

анализ проводился для каждого типа образцов, если минимум в 4 исследованиях имелось не менее 10 образцов на каждое исследование.

Для 11 исследований с более чем 10 образцами (всего 849 образцов) оценки чувствительности находились в пределах от 50 до 100%.

Сводная чувствительность по результатам исследований составила 84,9% (ДИ 95%, 72,1–92,4%); сводная специфичность составила 92,5% (ДИ 95%, 80,3–97,4%).

Рисунок 8. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Xpert МТВ/RIF при выявлении внелегочного ТБ на основе биоптата или аспирата лимфоузлов по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта^a



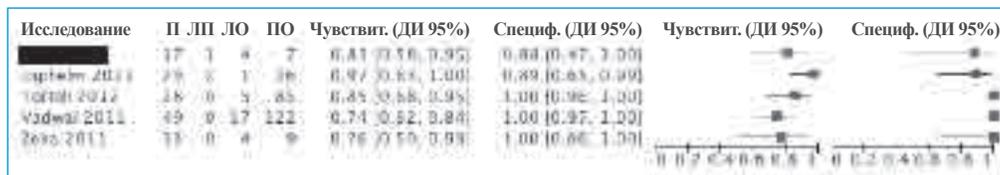
ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.

^a На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

В пяти исследованиях (одно – неопубликованное) оценивалась точность Xpert МТВ/RIF на основе образцов, полученных из лимфоузлов, по сравнению со смешанным эталонным стандартом (СЭС), определенным авторами (рисунок 9). В ходе различных исследований СЭС включал в себя определенное сочетание

НААТ (кроме Xpert МТВ/RIF), гистологии, мазка, посева, биохимических анализов, наличия симптомов заболевания или реакции на лечение при противотуберкулезной терапии. Сводная чувствительность оценивалась на уровне 83,7% (ДИ 95%, 73,8–90,3%), а сводная специфичность составила 99,2% (ДИ 95%, 88,4–100%).

Рисунок 9. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении внелегочного ТБ на основе биоптата или аспирата лимфоузлов по сравнению со смешанным эталонным стандартом



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.

а На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

Исследования с использованием свежих образцов продемонстрировали чуть более высокую чувствительность и чуть более низкую специфичность по сравнению с исследованиями с использованием замороженных образцов; тем не менее точность этих оценок была низкой вследствие ограниченного характера данных. Только в 9 исследованиях была предусмотрена информация о распространенности ВИЧ, и только в два исследования было включено более 10% ВИЧ-положительных пациентов. Оценки точности таких исследований существенно не отличались от оценок точности исследований с участием меньшего количества ВИЧ-положительных пациентов. Принимая во внимание ограниченный объем данных для группы с распространенностью ВИЧ более 10%, итоговая оценка не проводилась.

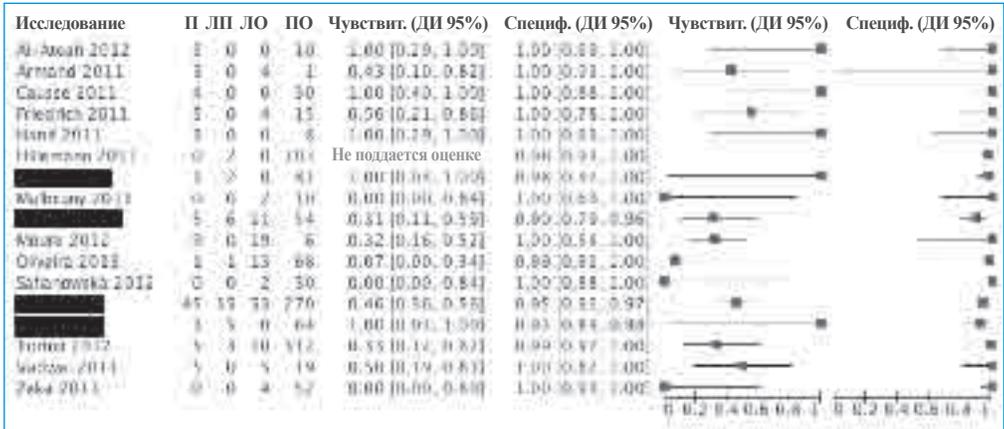
4.2.2 Выявление ТБ плевры в плевральном выпоте

По результатам 17 исследований (1385 образцов, 217 с положительным посевом) были получены данные, на основе которых

оценивали чувствительность и специфичность анализа Xpert MTB/RIF при тестировании плеврального выпота. Результаты оценки точности Xpert MTB/RIF с использованием образцов на основе биопсии плевры были объединены с оценкой Xpert MTB/RIF при тестировании биоптатов других тканей, отличных от лимфоузлов.

Чувствительность Xpert MTB/RIF при тестировании плеврального выпота варьировалась в различных исследованиях в пределах от 0 до 100%. Удалённые значения на нижней и верхней границах данного диапазона приходились на исследования с небольшим количеством случаев ТБ, подтвержденных посевам. Одно исследование было исключено из мета-анализа, поскольку нельзя было оценить чувствительность; еще одно исследование также было исключено, поскольку в него было включено менее 10 образцов плеврального выпота. Сводная чувствительность была низкой (43,7%) с широкими доверительными интервалами (ДИ 95%, 24,8–64,7%); сводная специфичность была высокой и составляла 98,1% (ДИ 95%, 95,3–99,2%) (рисунок 10).

Рисунок 10. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/RIF при выявлении ТБ на основе плеврального выпота по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта^a



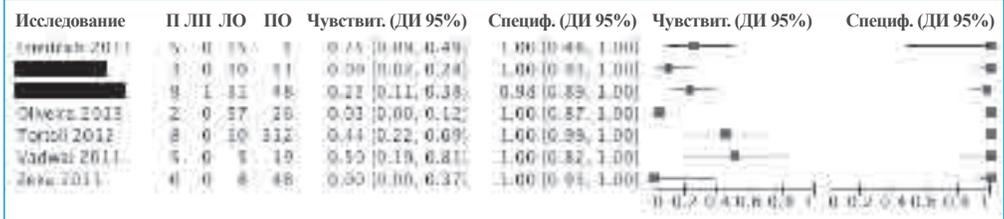
ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛЮ – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.
 a На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

В 7 исследованиях (4 опубликованных и 3 неопубликованных) с использованием 698 образцов (188 – с положительным посевом) оценивался Хpert МТВ/RIF при тестировании плеврального выпота по сравнению с СЭС. В ходе различных исследований СЭС включал в себя определенное сочетание NAAT (кроме Хpert МТВ/RIF), гистологии, мазка, посева, биохимических анализов, наличия симптомов или реакции на лечение при противотуберкулезной терапии. По сравнению с исследованиями, в которых в качестве

эталонного стандарта использовался посев, в подгруппе СЭС была получена более низкая сводная чувствительность (17,0%; ДИ 95%, 7,5–34,2%), но более высокая специфичность (99,9%; ДИ 95%, 93,7–100,0%) (рисунок 11).

Плевральный выпот не считается подходящим образцом для микробиологической диагностики ТБ плевры. Предпочтительным образцом для диагностики ТБ плевры является биопсия плевры.

Рисунок 11. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/RIF при выявлении ТБ на основе плеврального выпота по сравнению со смешанным эталонным стандартом^a



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛЮ – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.
 a На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

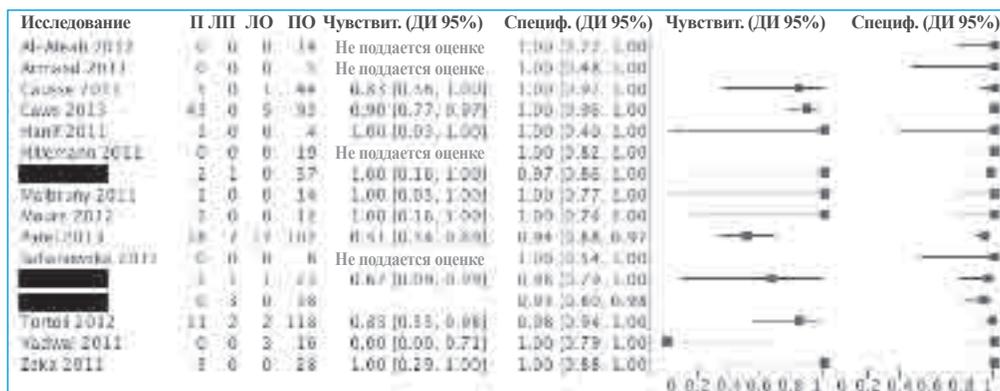
4.2.3 Выявление ТБ на основе образцов СМЖ

В ходе 16 исследований в общей сложности оценивались 709 образцов СМЖ при помощи Xpert MTB/RIF, а результаты сравнивались с посевом в качестве эталонного стандарта (в 13 исследованиях использовалось 10 образцов, а в 10 из них была представлена информация о чувствительности и специфичности). Было выявлено только 117 случаев ТБ, подтвержденных посевом. Оценки чувствительности варьировались в широких пределах от 51 до 100%; одно исследование с 19 образцами (3 – ложноотрицательных) показало удалённое значение чувствительности - 0%. Сводная чувствительность по результатам исследований составила 79,5% (ДИ 95%, 62,0–90,2%), а сводная специфичность – 98,6% (ДИ

95%, 95,8–99,6%), что указывает на хорошие показатели Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ на основе СМЖ при тестировании в сравнении с посевом в качестве эталонного стандарта (рисунок 12).

В 10 из 16 исследований, в которых Xpert MTB/RIF сравнивался с посевом в качестве эталонного стандарта, использовался этап концентрации для подготовки проб. В 6 исследованиях этап концентрации не использовался. Оказалось, что этап концентрации повышает чувствительность Xpert MTB/RIF (82%; ДИ 95%, 71–93% для концентрированных образцов по сравнению с 56%; ДИ 95%, 36–77% для неконцентрированных образцов), хотя доверительные интервалы были перекрывающимися. Использование этапа концентрации не повлияло на специфичность.

Рисунок 12. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ в спинномозговой жидкости по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта^a



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.

а На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

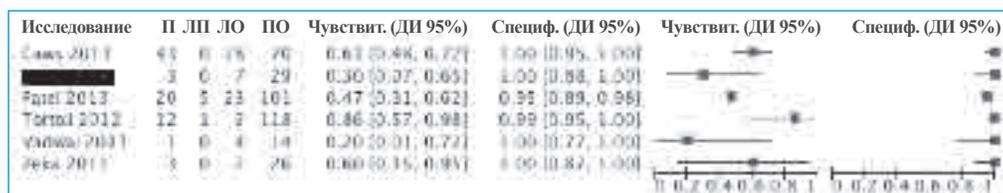
Только в 6 исследованиях (3 – неопубликованных) оценивалась точность использования Xpert MTB/RIF при тестировании образцов СМЖ по сравнению с СЭС, определенным авторами;

оценки чувствительности варьировались в пределах от 20 до 86% (рисунок 13). Сводная чувствительность оценивалась на уровне 55,5% (ДИ 95%, 44,2–66,3%), а сводная специфичность составляла, по

оценкам, 98,8% (ДИ 95%, 94,5–99,8%).
Пониженная чувствительность Хpert МТВ/
RIF по сравнению с СЭС и посевом в
качестве эталонного стандарта позволяет

предположить, что СЭС оказался слишком
широким либо использование посева в
качестве единственного эталонного стандарта
является неадекватным.

Рисунок 13. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/RIF при выявлении ТБ на основе спинномозговой жидкости по сравнению со смешанным эталонным стандартом^a



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат;
ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ –
доверительный интервал.

^a На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

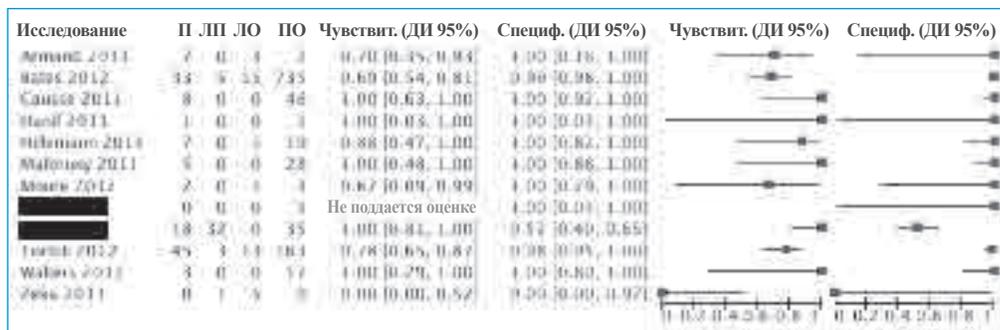
4.2.4 Выявление ТБ в желудочном соке

В 12 исследованиях (1258 образцов) изучались характеристики Хpert МТВ/RIF на основе образцов желудочного сока, а результаты сравнивались с посевом в качестве эталонного стандарта (в 8 исследованиях было более 10 образцов). В два исследования были включены только дети. В остальные 10 исследований были включены взрослые и дети (доля детей по типам образцов варьировалась от 0 до 33,5%). На одно из исследований с 788 образцами, у которого были обоснованные результаты использования Хpert МТВ/RIF, приходилось 62,6% всех образцов желудочного сока. Оценки чувствительности варьировались в пределах от 69 до 100%; специфичность варьировались в пределах от 98 до 100%, а в одном неопубликованном исследовании крайнее значение специфичности было на уровне 52%.

Сводная чувствительность по результатам исследований составила 83,8% (ДИ 95%, 65,9–93,2%), а сводная специфичность – 98,1% (ДИ 95%, 92,3–99,5%) (рисунок 14).

Во всех исследованиях использовался этап концентрации образцов перед использованием анализа Хpert МТВ/RIF; следовательно, этот факт не может являться причиной неоднородности данных. Состояние образцов желудочного сока (свежее или замороженное) предположительно не влияло на характеристики Хpert МТВ/RIF. В 5 исследованиях с использованием свежих образцов сводная чувствительность составила 83% (ДИ 95%, 71–93%). Еще в 3 исследованиях использовались замороженные образцы, при этом сводная чувствительность составила 79% (ДИ 95%, 57–100%). Состояние образцов (свежее или замороженное) не повлияло на специфичность.

Рисунок 14. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/RIF при выявлении ТБ на основе желудочного сока по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта^a



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.

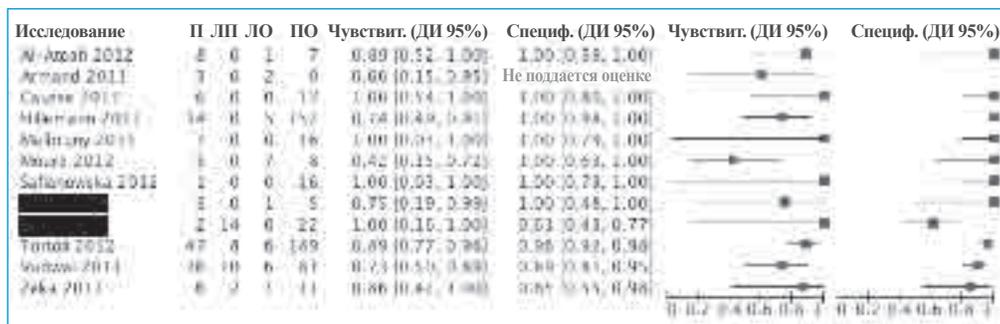
а На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

4.2.5 Выявление ТБ на основе образцов тканей

В 12 исследованиях (699 образцов) изучались характеристики Хpert МТВ/RIF на основе образцов тканей, полученных из других органов (кроме лимфоузлов), а результаты сравнивались с посевом в качестве эталонного

стандарта (в 10 исследованиях было более 10 образцов). Оценки чувствительности варьировались в широких пределах от 42 до 100%. Сводная оценка чувствительности составила 81,2% (ИД 95%, 67,7–89,9%). Сводная специфичность составила 98,1% (ИД 95%, 87,0–99,8%) (рисунок 15).

Рисунок 15. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/RIF при выявлении ТБ на основе образцов тканей, полученных из других органов (кроме лимфоузлов), по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта^a



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.

а На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

Состояние образцов (свежее или замороженное) предположительно не влияло на характеристики Xpert МТВ/RIF. В 5 исследованиях с использованием свежих образцов сводная чувствительность составила 79% (ИД 95%, 64–94%). Еще в 3 исследованиях использовались замороженные образцы, при этом сводная чувствительность составила 76% (ИД 95%, 58–94%). Состояние образцов (свежее или замороженное) не повлияло на специфичность.

4.2.6 Выявление устойчивости к рифампицину

Данные о выявлении устойчивости к рифампицину использовались только из опубликованных исследований, поскольку в некоторых из неопубликованных исследований процесс сбора данных еще не был завершен. Кроме того, данные исследований включались в анализ, если только ТЛЧ проводилось для всех образцов с положительными результатами посевов и по результатам Xpert МТВ/RIF, поскольку избирательное подтверждение результатов могло внести систематическую ошибку.

Данные о тестировании на устойчивость были доступны в общей сложности для 566 образцов по результатам 13 исследований. По результатам фенотипического ТЛЧ было получено подтверждение устойчивости к рифампицину для 41 образца. Принимая во внимание ограниченный объем данных, итоговая оценка не проводилась. Средняя распространенность устойчивости к рифампицину во всех исследованиях составила 5,4%, а наибольшая распространенность наблюдалась в Индии (25,6%). Анализ Xpert МТВ/RIF не идентифицировал 2 из 41 устойчивого к рифампицину образца, подтвержденного фенотипическим методом. Шесть из 41 образца, идентифицированного

системой Xpert МТВ/RIF как устойчивые к рифампицину, были идентифицированы как восприимчивые посредством фенотипического ТЛЧ. Пять из этих 6 образцов были подвергнуты секвенированию гена *groB*, в результате чего было установлено, что в 4 образцах присутствовала мутация в том же участке гена *groB* в кодоне 533. Следовательно, при помощи Xpert МТВ/RIF было дополнительно выявлено 4 устойчивых к рифампицину штамма, которые были упущены при использовании только фенотипического ТЛЧ.

Дополнительная информация о точности эталонных стандартов, использованных для выявления устойчивости к рифампицину, приведена в подразделе 4.1.9.

4.3 Использование Xpert МТВ/RIF для выявления ТБ и устойчивости к рифампицину у детей

Поиск по электронным источникам литературы был первоначально проведен 24 января 2013 года. Было выявлено в общей сложности 39 статей. Двадцать шесть из них были исключены на основе обзора их наименования и реферата. В данный обзор были включены остальные 12 статей, в отношении которых был проведен обзор их полных текстов. Дополнительно было включено 2 опубликованных исследования, выявленных по итогам окончательного поиска электронных источников, проведенного 3 апреля 2013 года. Было включено еще 4 неопубликованных исследования, выявленных путем опроса специалистов, работающих в области ТБ у детей, а также посредством прямых контактов с авторами. В общей сложности было включено 16 исследований (рисунок 16).

Рисунок 16. Выбор исследований по оценке точности Xpert МТВ/РИF для диагностики ТБ и устойчивости к рифампицину у детей: блок-схема исследований, включенных в обзор



4.3.1 Использование Xpert МТВ/РИF для диагностики легочного ТБ у детей

Использование Xpert МТВ/РИF для диагностики легочного ТБ у детей оценивалось в ходе 13 исследований с участием 2603 пациентов. Исследования проводились по результатам сбора образцов одного и того же типа у всех детей или образцов различных типов у различных подгрупп детей (например, образцы откашливаемой мокроты собирали у детей старшего возраста; образцы индуцированной мокроты или образцы, полученные после промывания желудка, либо аспират собирали у детей младшего возраста).

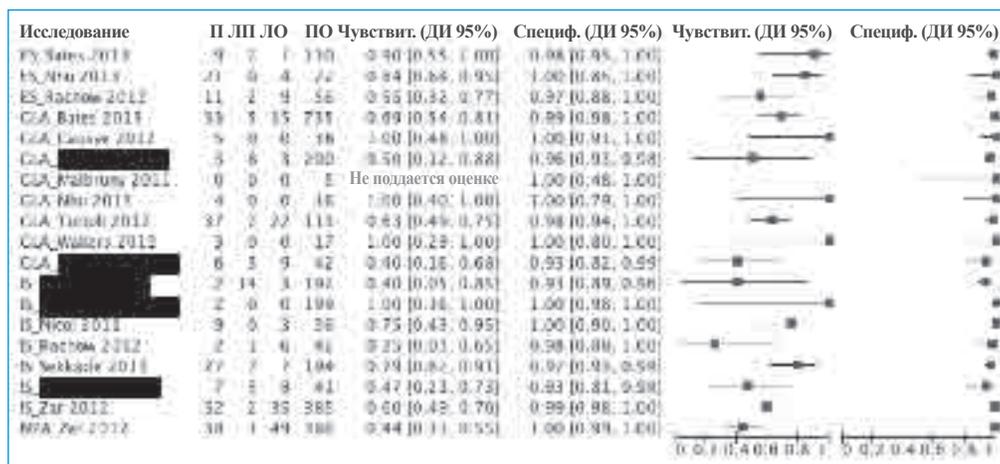
В 3 исследованиях у каждого ребенка брали образцы различных типов. В результате было оценено в общей сложности 3347 образцов: откашливаемая мокрота (4 исследования, 270 детей), индуцированная мокрота (7 исследований, 1279 детей), носоглоточный аспират (1 исследование, 474 ребенка), образцы, промывных вод желудка, или аспират (6 исследований, 1324 ребенка).

Для образцов откашливаемой мокроты чувствительность варьировалась от 55 до 90%, для индуцированной мокроты – от 40 до 100%, а для образцов, полученных после промывания желудка, или аспирата – от 40 до 100%.

Доверительные интервалы перекрывались для образцов всех типов, что говорит об отсутствии образцов предпочтительного типа.

Специфичность для всех исследований и типов образцов варьировалась в пределах от 93 до 100% (рисунок 17).

Рисунок 17. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/РИF при выявлении легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у детей по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта (по различным исследованиям и типу образцов)^a



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.

a На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

В одном исследовании изучалась дополнительная диагностическая ценность образцов носоглоточного аспирата. Чувствительность Хpert МТВ/РИF для таких образцов составила 44% (ДИ 95%, 33–55%). Чувствительность для индуцированной мокроты в той же группе детей составила 60% (ДИ 95%, 49–70%).

Чувствительность и специфичность Хpert МТВ/РИF сравнивались с микробиологическим посевом в качестве эталонного стандарта, а также с клиническим эталонным стандартом ТБ.

4.3.1.1 Различия между использованными эталонными стандартами

Во всех исследованиях, включенных в обзор, у 13,2% детей был ТБ, подтвержденный посевом. Доля детей с ТБ, подтвержденным

посевом, варьировалась по исследованиям и типам образцов (в диапазоне 0–54,2%). В большинстве исследований (9/13; 69%) несколько посевов было сделано на основе образцов от одного и того же участника. Поэтому определение положительного посева основывалось минимум на одном положительном результате посева из шести сделанных посевов. Средний бактериологическая ценность исследований с использованием нескольких посевов увеличилась по сравнению с группой из четырех исследований, в которых положительный результат участника определялся на основе только одного результата посева. В исследованиях также использовались различные методы посева, однако влияние этого потенциального источника систематической ошибки не оценивалось.

Детей относили к положительным группе с клинического эталонного стандарта ТБ, если у них был отрицательный результат посева и они приступили к противотуберкулезной терапии на основании клинической диагностики ТБ. Этот широкий клинический эталонный стандарт был выбран с учетом разнообразных методов и клинических определений, использованных в исследованиях. Дети были отнесены к клинической группе без ТБ (т. е. отрицательной группе клинического эталонного стандарта ТБ), если: 1) им не был поставлен другой диагноз; или 2) они не приступили к противотуберкулезной терапии, однако их состояние улучшилось (или их состояние не ухудшилось) минимум через 1 месяц контрольного наблюдения после включения в исследование.

4.3.1.2 Точность Xpert МТВ/RIF по сравнению с посевом

Сводная чувствительность Xpert МТВ/RIF по сравнению с посевом составила 66% для образцов откашливаемой или индуцированной мокроты (БДИ 95%, 52–77%) и 66% для образцов, полученных после промывания желудка, или аспирата (БДИ 95%, 51–81%). Ширина байесовских доверительных интервалов указывает на высокий уровень неоднородности в различных исследованиях. Значения специфичности Xpert МТВ/RIF, которые сравнивались по посевам в качестве эталонного стандарта, составили не менее 98% с узкими байесовскими доверительными интервалами.

4.3.1.3 Точность Xpert МТВ/RIF по сравнению с клиническим ТБ в качестве эталонного стандарта

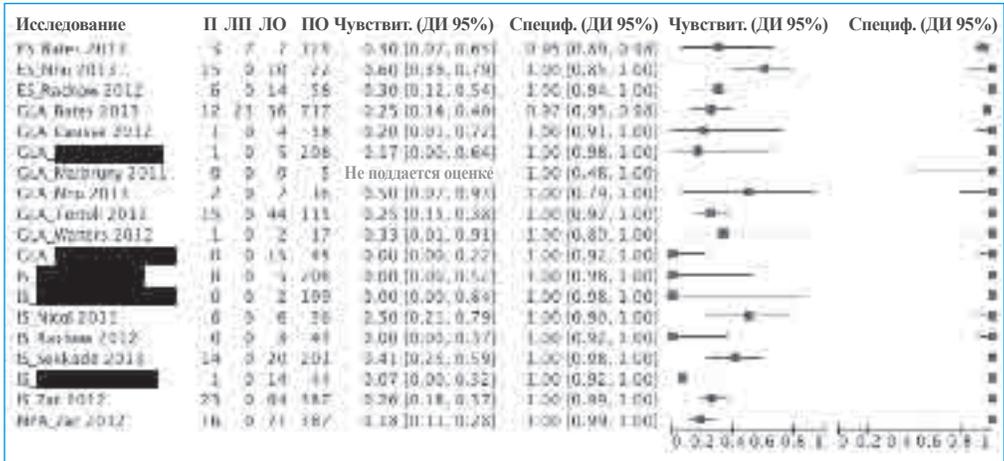
Чувствительность Xpert МТВ/RIF для образцов с отрицательным посевом, полученных

у детей, при сравнении с результатами при клиническом ТБ, используемыми в качестве эталонного стандарта, составила 4% для образцов откашливаемой или индуцированной мокроты и 15% для образцов аспирата или образцов, полученных после промывания желудка; в обоих случаях чувствительность характеризовалась широкими доверительными интервалами, что указывает на высокий уровень неоднородности. Существует вероятность того, что очевидно низкие показатели теста Xpert МТВ/RIF стали результатом использования эталонного стандарта в качестве клинического ТБ с низкой специфичностью. Показатели специфичности Xpert МТВ/RIF при сравнении с эталонным стандартом для клинического ТБ составили не менее 99% с узкими доверительными интервалами.

4.3.2 Сравнение Xpert МТВ/RIF с микроскопией мазка

Диагностическая точность микроскопии мазка рассчитывалась и сравнивалась с посевом в качестве эталонного стандарта. Для образцов откашливаемой мокроты чувствительность варьировалась от 30 до 60%; для индуцированной мокроты – от 0 до 50%, для образцов, полученных после промывания желудка, или аспирата – от 0 до 50%, а в одной когорте с образцами носоглоточного аспирата чувствительность составила 18%. Доверительные интервалы 95% были широкими и перекрывались. Специфичность для всех исследований и типов образцов составила 95% или выше (рисунок 18).

Рисунок 18. График мета-анализа чувствительности и специфичности микроскопии мазка при выявлении легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у детей по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта (по различным исследованиям и типу образцов)^a



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.

^a На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

Сводная чувствительность для образцов откашливаемой и индуцированной мокроты составила 29% (БДИ 95%, 16–42%), для образцов аспирата или образцов, полученных после промывания желудка – 22% (БДИ 95%, 12–35%); сводные байесовские доверительные интервалы были широкими для образцов откашливаемой и индуцированной мокроты и образцов аспирата или образцов,

полученных после промывания желудка, что указывает на высокий уровень неоднородности. Сводная специфичность Xpert MTB/RIF для образцов аспирата или образцов, полученных после промывания желудка, составила 99% (БДИ 95%, 97–100%), для образцов откашливаемой или индуцированной мокроты – 100% (БДИ 95%, 99–100%) (таблица 3).

Таблица 3. Мета-анализ оценок чувствительности и специфичности микроскопии мазка при диагностике легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у детей по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта в опубликованных и неопубликованных исследованиях

Сравнение	Тип образца (кол-во исследований, кол-во детей)	Средняя сводная чувствительность (%) (сводный БДИ 95%)	Средняя сводная специфичность (%) (сводный БДИ 95%)
Микроскопия мазка по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта (опубликованные и неопубликованные исследования)	Откашливаемая и индуцированная мокрота (10, 1546)	29 (16–42)	100 (99–100)
	Образцы, полученные после промывания желудка, или аспират (7, 1319)	22 (12–35)	99 (97–100)

БДИ – байесовский доверительный интервал; БДИ – это байесовский эквивалент доверительного интервала.

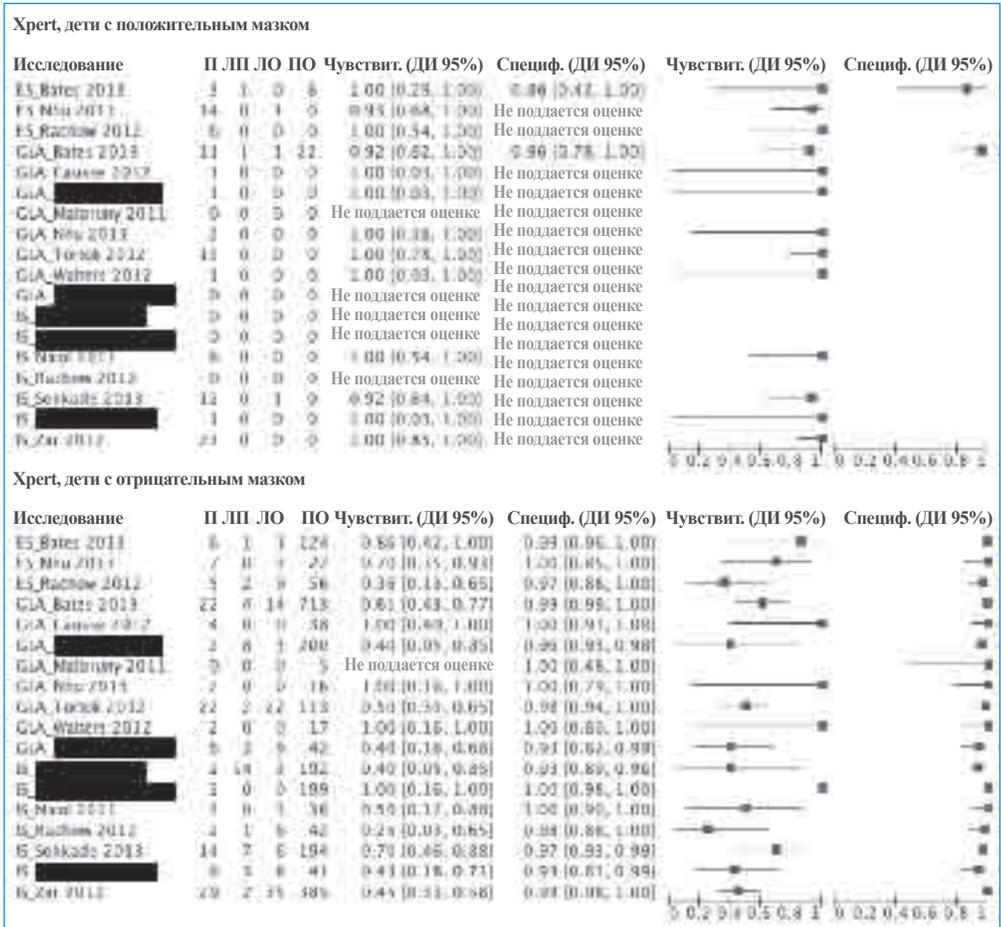
Эти данные позволяют предположить, что в сравнении с микроскопией мазка чувствительность Xpert МТВ/РИФ была на 37% выше, если анализ проводился для образцов откашливаемой или индуцированной мокроты, и на 44% выше, если анализ проводился для образцов, полученных после промывания желудка, или аспирата.

4.3.3 Показатели Xpert МТВ/РИФ у детей с положительным и отрицательным мазком

В анализ использования Xpert МТВ/РИФ для тестирования образцов откашливаемой или индуцированной мокроты были включены отчетные данные 7 исследований с участием 1083 детей. В анализ использования Xpert МТВ/РИФ для тестирования образцов, полученных после промывания желудка, или аспирата были включены отчетные данные 6 исследований с участием 1259 детей. Все включенные в анализ исследования содержали результаты для детей с положительным и отрицательным результатом мазка (рисунок 19).

Чувствительность Xpert МТВ/РИФ на основе образцов откашливаемой или индуцированной мокроты у детей с отрицательными результатами мазка варьировалась в пределах от 25 до 86%. Напротив, чувствительность Xpert МТВ/РИФ при тестировании образцов откашливаемой или индуцированной мокроты у детей с положительными результатами мазка варьировалась в пределах от 92 до 100%. Сводная оценка чувствительности у детей с положительными результатами мазка составила 96% (БДИ 95%, 90–99%), а у детей с отрицательными результатами мазка – 55% (БДИ 95%, 41–69%). Результаты при использовании Xpert МТВ/РИФ для тестирования образцов, полученных после промывания желудка, или аспирата были аналогичными: у детей с положительными результатами мазка общая чувствительность составила 95% (БДИ 95%, 83–99%), а у детей с отрицательными результатами мазка – 62% (БДИ 95%, 44–80%). Байесовские доверительные интервалы были широкими (что указывало на вариативность), но не перекрывались (таблица 4).

Рисунок 19. График мета-анализа чувствительности теста Хрерт МТВ/РИГ при диагностике легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у детей с положительным и отрицательным результатом мазка (по различным исследованиям и типам образцов)^a



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.

^a На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

Таблица 4. Мета-анализ чувствительности и специфичности Xpert MTB/RIF при диагностике легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта у детей с отрицательным и положительным результатом мазка в опубликованных и неопубликованных исследованиях

Сравнение	Тип образца (кол-во исследований, кол-во детей)	Средняя сводная чувствительность (%) (сводный БДИ 95%)	Средняя сводная специфичность (%) (сводный БДИ 95%)
Xpert MTB/ RIF у детей с положительным мазком	Откашливаемая или индуцированная мокрота (7, 68) ^a	96 (90–99)	^c
	Промывные воды, или аспират желудка (6, 32) ^b	95 (83–99)	^c
Xpert MTB/RIF у детей с отрицательным мазком	Откашливаемая или индуцированная мокрота (7, 1008) ^a	55 (41–69)	98 (96–99)
	Промывные воды, или аспират желудка (6, 1204) ^b	62 (44–80)	99 (97–99)

БДИ – байесовский доверительный интервал; БДИ – это байесовский эквивалент доверительного интервала; дополнительную информацию об исследованиях можно найти в приложениях к документу “Использование анализа Xpert MTB/RIF для диагностики легочного и внелегочного туберкулеза и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей: отчет по результатам совещания Экспертной группы”

(Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children: Expert Group meeting report. Geneva, World Health Organization, 2013; доступно по адресу: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/).

^a В данный анализ включены исследования, проведенные следующими авторами: Bates 2013, Nhu 2013, Nicol 2011, Rachow 2012 (только откашливаемая мокрота), Sekadde 2013, неопубликованное исследование и Zar 2012.

^b В данный анализ включены исследования, проведенные следующими авторами: Bates 2013, Causse 2011, неопубликованное исследование Nhu 2013, Tortoli 2012 и Walters 2012.

^c Данные для расчета специфичности были недостаточными.

Как и ожидалось, микобактериальная нагрузка мазка была связана с показателями теста Xpert MTB/RIF, что указывает на более высокую чувствительность Xpert MTB/RIF у детей с более высокой микобактериальной нагрузкой, чем у детей с олигобациллярностью. Тест Xpert MTB/RIF выявил 55% детей с отрицательным мазком и положительным посевом на основе образцов откашливаемой или индуцированной мокроты и 62% детей с отрицательным мазком и положительным посевом на основе образцов промывных вод желудка, или аспирата.

4.3.4 Xpert MTB/RIF у детей в возрасте 0–4 и 5–15 лет

В 5 из 7 исследований были приведены результаты для детей в возрасте 0–4 и 5–15 лет. В анализ использования Xpert MTB/RIF для тестирования образцов откашливаемой или индуцированной мокроты были включены данные о 976 детях. Оценка точности использования Xpert MTB/RIF для тестирования образцов промывных вод желудка, или аспирата была приведена только для детей в возрасте 0–4 лет (5 исследований, 957 детей).

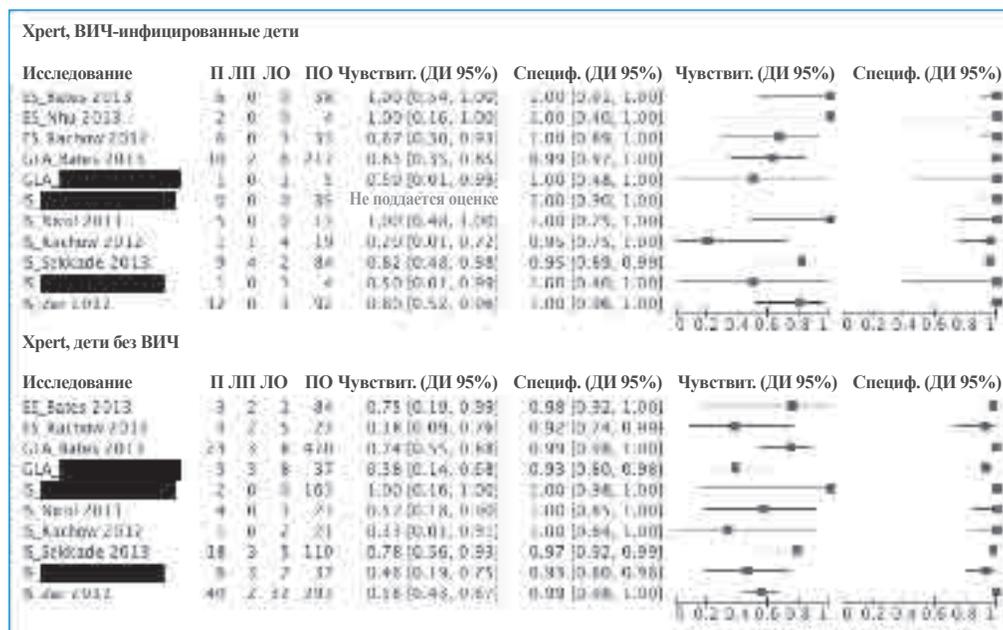
Чувствительность Хpert МТВ/РИФ в обеих возрастных группах находилась в пределах от 0 до 100%. Сводная чувствительность у детей в возрасте 0–4 лет составляла 57% при использовании Хpert МТВ/РИФ для тестирования образцов откашливаемой или индуцированной мокроты (БДИ 95%, 36–74%) и образцов, полученных после промывания желудка, или аспирата (БДИ 95%, 38–75%). Сводная чувствительность для образцов откашливаемой или индуцированной мокроты была выше у детей в возрасте 5–15 лет (83%; БДИ 95%, 68–92%). Сводная специфичность составила не менее 98% во всех оцениваемых группах с относительно узкими байесовскими доверительными интервалами.

4.3.5 Хpert МТВ/РИФ у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных детей

В анализ точности теста Хpert МТВ/РИФ при тестировании образцов откашливаемой или индуцированной мокроты были включены отчетные данные 7 исследований с участием 1074 детей. Во всех исследованиях были приведены результаты для ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных детей.

Чувствительность теста у ВИЧ-положительных детей варьировалась от 20 до 100%, а у ВИЧ-отрицательных детей – от 33 до 100% (рисунок 20).

Рисунок 20. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Хpert МТВ/РИФ при диагностике легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных детей (по различным исследованиям и типам образцов)^a



ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал.

а На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

Сводная чувствительность у ВИЧ-положительных детей (75%; БДИ 95%, 57–88%) была выше, чем чувствительность у ВИЧ-отрицательных детей (57%; БДИ 95%, 41–71%); тем не менее байесовские доверительные интервалы были широкими и перекрывались. Средняя сводная специфичность составила 98% в обеих группах.

Анализ показателей Xpert MTB/RIF со стратификацией по статусу мазка и ВИЧ-статусу показал, что тест характеризовался более высокой чувствительностью у детей с положительным мазком независимо от их ВИЧ-статуса. Чувствительность Xpert MTB/RIF была наименьшей у ВИЧ-отрицательных детей, хотя байесовские доверительные интервалы были широкими и перекрывались (таблица 5).

Таблица 5. Мета-анализ по результатам сравнения Xpert MTB/RIF при диагностике легочного ТБ, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита на основе посева в качестве эталонного стандарта у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных детей со стратификацией по статусу мазка

Категория	Тип образца (кол-во исследований, кол-во детей)	Сводная чувствительность (%) (БДИ 95%)
ВИЧ-положительный статус и положительный мазок	Откашливаемая или индуцированная мокрота (5, 21) ^a	97 (85–100)
ВИЧ-положительный статус и отрицательный мазок	Откашливаемая или индуцированная мокрота (5, 25) ^a	69 (46–87)
ВИЧ-отрицательный статус и положительный мазок	Откашливаемая или индуцированная мокрота (5, 29) ^a	94 (81–99)
ВИЧ-отрицательный статус и отрицательный мазок	Откашливаемая или индуцированная мокрота (5, 85) ^a	48 (29–67)

БДИ – байесовский доверительный интервал; БДИ – это байесовский эквивалент доверительного интервала; дополнительную информацию об исследованиях можно найти в приложениях к документу “Использование анализа Xpert MTB/RIF для диагностики легочного и внелегочного туберкулеза и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей: отчет по результатам совещания Экспертной группы”

(Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children: Expert Group meeting report. Geneva, World Health Organization, 2013; доступно по адресу: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/).

^a В данный анализ включены исследования, проведенные следующими авторами: Bates 2013, Nicol 2011, Rachow 2012 (только откашливаемая мокрота), Sekadde 2013 и Zar 2012.

Модель метарегрессии, которая позволяет одновременно отслеживать статус мазка и ВИЧ-статус при использовании Xpert MTB/RIF для тестирования образцов откашливаемой или индуцированной мокроты, показала, что вероятность положительного результата теста

была в 4 раза выше у детей с положительным мазком, чем у детей с отрицательным мазком. Вероятность положительного результата теста Xpert MTB/RIF не была статистически значимой у ВИЧ-положительных детей по сравнению с ВИЧ-отрицательными (таблица 6).

Таблица 6. Модель метарегрессии для теста Хpert МТВ/RIF на основе образцов откашливаемой или индуцированной мокроты у детей с контролем статуса мазка и ВИЧ-статуса

Узел	Среднее	СКО	Ошибка микроскопии и посева	2,5%	Среднее значение	97,5%	
Бета 0	0.06201	0.385	0.0054	-0.8159	-0.064	0.7059	
Бета 1 (ВИЧ)	0.5863	0.5551	0.008862	-0.4919	0.5789	1.705	
Бета 2 (мазок)	3.98	1.076	0.02855	2.159	3.878	6.399	
Сводная чувствительность	Отрицательный мазок и ВИЧ-отрицательный статус	0.485	0.09264	0.0013	0.3066	0.484	0.6695
	Положительный мазок и ВИЧ-отрицательный статус	0.9694	0.03031	6.402	0.8873	0.9785	0.9983
	Отрицательный мазок и ВИЧ-положительный статус	0.6213	0.1101	0.001197	0.3944	0.6257	0.8216
	Положительный мазок и ВИЧ-положительный статус	0.988	0.01977	3.951	0.9284	0.9879	0.9991

СКО – среднееквадратичное отклонение.

Было недостаточно данных для проведения метаанализа для сравнения показателей Хpert МТВ/RIF при использовании образцов, полученных после промывания желудка, или аспирата у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных детей.

4.3.6 Использование Хpert МТВ/RIF для выявления ТБ периферических лимфоузлов у детей

Использование образцов ТАБ или биопсии лимфоузлов для диагностики ТБ периферических лимфоузлов оценивалось в ходе 5 исследований. Два исследования были исключены из мета-анализа, поскольку их образцы были получены от менее пяти участников. Соответственно, в анализ было включено 3 исследования с данными о 172 детях (рисунок 21). Сводная чувствительность Хpert МТВ/RIF по сравнению с посевом в качестве эталонного стандарта составила 86% (БДИ 95%, 65–96%); сводная специфичность составила 81% (БДИ 95%, 54–93%). Байесовские доверительные интервалы были широкими как для чувствительности, так и для специфичности, что указывает на неоднородность.

4.3.7 Использование Хpert МТВ/RIF для выявления туберкулезного менингита у детей

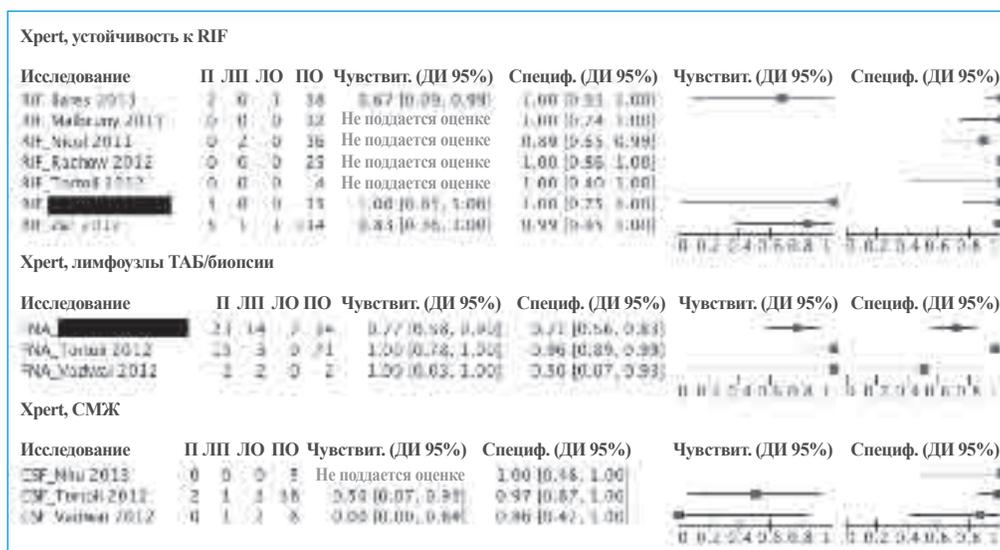
Использование СМЖ для диагностики туберкулезного менингита оценивалось в ходе 5 исследований с участием 61 ребенка. В общей сложности у 7 из 61 ребенка (11,5%) был туберкулезный менингит, подтвержденный посевом СМЖ. Для 3 из этих детей были получены положительные результаты по данным теста Хpert МТВ/RIF (3/61; 4,9%). Два исследования были исключены из мета-анализа, поскольку в них отсутствовали данные о детях с положительным посевом. В одно из оставшихся исследований была включена подгруппа с объемом выборки, в которую входило менее пяти детей. Соответственно, было недостаточно данных для расчета чувствительности на основе двух оставшихся исследований, в которых у 2 из 6 (33%) детей с положительным посевом были получены положительные результаты при помощи Хpert МТВ/RIF (рисунок 21). Сводная чувствительность по результатам 3 исследований с участием 51 ребенка составила 95% (БДИ 95%, 81–99%) с относительно широкими байесовскими доверительными интервалами.

4.3.8 Использование Xpert МТВ/RIF для выявления устойчивости к рифампицину у детей

Данные об использовании Xpert МТВ/RIF для выявления устойчивости к рифампицину были представлены в общей сложности для 7 исследований (рисунок 21). В 4 исследованиях использовалось традиционное

фенотипическое ТЛЧ, а в 3 исследованиях – метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA). Мета-анализ 3 исследований с 176 участниками продемонстрировал сводную чувствительность на уровне 86% (БДИ 95%, 53–98%), а сводная специфичность составила 98% (БДИ 95%, 94–100%).

Рисунок 21. График мета-анализа чувствительности и специфичности теста Xpert МТВ/RIF при выявлении устойчивости к рифампицину, ТБ периферических лимфоузлов и туберкулезного менингита у детей (по различным исследованиям и типам образцов)⁰



RIF – рифампицин; ПП – подлинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ПО – подлинно отрицательный результат; ДИ – доверительный интервал; ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; СМЖ – спинномозговая жидкость.

а На рисунке указаны оценки чувствительности и специфичности по каждому из исследований (синий квадрат) и его ДИ 95% (черная горизонтальная линия). Наименования неопубликованных исследований были скрыты. Значения по результатам теста представляют собой количество каждого типа результатов (подлинно положительные, ложноположительные, ложноотрицательные, подлинно отрицательные).

4.4 Финансовая доступность и экономическая эффективность при использовании Xpert MTB/RIF для диагностики ТБ

Было выявлено 12 научных публикаций, в которых сравнивалась стоимость использования Xpert MTB/RIF и последующих тестов для диагностики ТБ и МЛУ-ТБ со стоимостью используемых на данный момент диагностических алгоритмов. Большинство анализов было проведено в ЮАР (10 исследований); два из них также включали в себя другие страны Африки к югу от Сахары (Ботсвана, Лесото, Намибия, Свазиленд и Уганда); одно исследование было проведено в странах бывшего СССР; был также проведен один глобальный анализ (таблица 7).

На глобальном уровне обзор фактических данных показал, что использование Xpert MTB/RIF для диагностики ТБ и МЛУ-ТБ оказалось экономически эффективным для всех лиц с подозрением на ТБ, включая лиц, инфицированных одновременно ВИЧ, по сравнению с текущими методами. Использование Xpert MTB/RIF для диагностики МЛУ-ТБ может обходиться в 0,09 млрд. долл. США в год на глобальном уровне, что меньше стоимости традиционной диагностики, используемой во всем мире и во всех странах с высокой туберкулезной нагрузкой.

Диагностика ТБ у ВИЧ-положительных лиц с использованием Xpert MTB/RIF может обходиться в 0,10 млрд. долл. США в год, что меньше стоимости традиционной диагностики, используемой во всем мире и практически во всех странах с высоким бременем туберкулеза. Тестирование всех лиц с признаками и симптомами ТБ может обходиться в 0,47 млрд. долл. США в год на глобальном уровне, что намного больше стоимости традиционной диагностики. Тем не менее в странах Европы, в Бразилии и ЮАР стоимость составила бы менее 10% текущих расходов на программы борьбы с ТБ.

Внедрение Xpert MTB/RIF для диагностики МЛУ-ТБ и ТБ у ВИЧ-положительных лиц оправдано во многих странах. Ряд стран со средним уровнем дохода могут позволить себе использовать этот тест для тестирования всех лиц с признаками и симптомами ТБ, однако экономическая целесообразность теста в странах с низким уровнем дохода может потребовать существенного увеличения финансирования, дальнейшего снижения стоимости теста или обеих мер.

На национальном уровне большинство исследований стоимости и экономической эффективности проводилось в ЮАР, поэтому необходимо получить дальнейшие фактические данные из других стран и для других эпидемиологических ситуаций.

Таблица 7. Обзор исследований, в которых сравнивалась стоимость использования Хрерт МТВ/РИФ и последующих тестов со стоимостью используемых в настоящее время диагностических алгоритмов для диагностики ТБ и МЛУ-ТБ

Ссылка*	Основной вопрос исследования	Клиническая ситуация	Популяция	Исходный диагностический алгоритм	Основное сравнение	Промежуток времени	С учетом распространения ТБ	Заключение
Abimbola et al 2012	Анализ экономической эффективности использования Хрерт МТВ/РИФ для снижения ранней смертности у лиц, приступивших к антиретровирусной терапии (АРТ)	Страны Африки к югу от Сахары	ВИЧ-положительные лица, приступившие к АРТ	Микроскопия мазка, рентген грудной клетки (для лиц с отрицательным мазком мокроты), посев	Хрерт МТВ/РИФ в качестве теста первой линии	6 месяцев	Да	Хрерт МТВ/РИФ является экономически эффективным тестом в качестве теста первой линии
Andrews et al 2012	Анализ экономической эффективности использования Хрерт МТВ/РИФ для скрининга на ТБ у лиц с ВИЧ, приступивших к АРТ	ЮАР	ВИЧ-положительные лица, приступившие к АРТ	Микроскопия посев	Хрерт МТВ/РИФ в качестве теста первой линии	Пожизненно	Да	Хрерт МТВ/РИФ является экономически эффективным тестом в качестве теста первой линии
Menzies et al 2012	Анализ экономической эффективности использования Хрерт МТВ/РИФ для диагностики ТБ	Ботсвана, Лесото, Намибия, ЮАР и Свазиленд	Лица с подозрением на ТБ	Микроскопия посев для лиц с отрицательным мазком мокроты	Хрерт МТВ/РИФ в качестве теста первой линии	10 и 20 лет	Да	Хрерт МТВ/РИФ является экономически эффективным тестом в качестве теста первой линии

Vassall et al 2011	Анализ экономической эффективности использования Хpert МТВ/РИФ	Индия, ЮАР и Уганда	Лица с подозрением на ТБ	Лица с отрицательным мазком мокроты	(1) Хpert МТВ/РИФ в addition to smear microscopy; (2) Хpert МТВ/РИФ replacing smear microscopy	Lifetime	No	Хpert МТВ/РИФ is cost effective in both comparisons
Winetsky et al 2012	Анализ экономической эффективности использования Хpert МТВ/РИФ	Торьмы в бывшем СССР	Лица с подозрением на ТБ (заключенные в условиях высокого бремени	Хpert МТВ/РИФ является экономически эффективным тестом в обоих вариантах	Хpert МТВ/РИФ as 10 years first-line test	Yes	Хpert МТВ/РИФ is cost effective as a first-line test	
Meyer-Rath et al 2012	Стоимость использования теста Хpert МТВ/РИФ на национальном уровне	ЮАР	Все лица с подозрением на ТБ	Микроскопия мазка, рентген грудной клетки для лиц с отрицательным мазком мокроты, посев	Хpert МТВ/РИФ в качестве теста первой линии	Время до постановки диагноза (продолжительность процесса постановки диагноза)	Нет	Расширение использования Хpert МТВ/РИФ в 2011 году увеличило бюджет на 35% (293 млн. долл. США по сравнению с 218 млн. долл. США); более широкое использование этого теста существенно повышает количество выявленных случаев ТБ и МЛУ-ТБ и количество пациентов, начавших лечение

Meyer-Raith et al 2011 (краткий документ по вопросам политики)	Стоимость использования теста Хрет МТВ/RIF на национальном уровне	ЮАР	Все лица с подозрением на ТБ	Микроскопия мазка, рентген грудной клетки для лиц с отрицательным мазком мокроты, посев	Хрет МТВ/RIF в качестве теста первой линии	Время до постановки диагноза (продолжительность процесса постановки диагноза)	Нет	Требуется дополнительные бюджетные ассигнования около 34–79 млн. долл. США в год для ускоренного внедрения
Rantoja et al 2012	Анализ стоимости использования Хрет МТВ/RIF для целевой популяции	Глобальный анализ и 36 стран с высокой нагрузкой в плане ТБ и МЛУ-ТБ	Все лица с подозрением на ТБ, ВИЧ-положительные лица с подозрением на ТБ, лица с подозрением на МЛУ-ТБ	Микроскопия мазка, рентген грудной клетки для лиц с отрицательным мазком мокроты, посев, ТЛЧ	Хрет МТВ/RIF в качестве теста первой линии для целевой группы населения	1 год	Нет	Использование Хрет МТВ/RIF для диагностики МЛУ-ТБ и ТБ у ВИЧ-положительных лиц стоит меньше, чем традиционная диагностика, используемая в настоящее время; использование Хрет МТВ/RIF для всех лиц с подозрением на ТБ обходится гораздо дороже, но такие расходы являются приемлемыми для стран со средним уровнем дохода

Schnippel et al 2012	Внедрение Хрерт МТВ/РИФ: стоимость на уровне лабораторий и клиник	ЮАР	Все лица с подозрением на ТБ	Неприменимо	Хрерт МТВ/РИФ на уровне лабораторий и клиник	1 год	Нет	Стоимость Хрерт МТВ/РИФ на уровне лечебных учреждений (клиник) на 51% дороже, чем внедрение на уровне районных лабораторий (107 млн. долл. США по сравнению с 71 млн. долл. США)
Schnippel et al 2013	Стоимость повторного теста Хрерт МТВ/РИФ для лиц с отрицательным результатом при первом тесте Хрерт МТВ/РИФ	ЮАР	ВИЧ-положительные лица с подозрением на ТБ	Посев для лиц с отрицательным результатом теста Хрерт МТВ/РИФ	Повторный тест Хрерт МТВ/РИФ для лиц с отрицательным результатом при первом тесте Хрерт МТВ/РИФ	Время до постановки диагноза (продолжительность процесса постановки диагноза)	Нет	Стоимость повторного теста Хрерт МТВ/РИФ для пациентов с ТБ, проходящих лечение, у которых при первом тесте Хрерт МТВ/РИФ был получен отрицательный результат, на 12% меньше, чем стоимость посева в качестве альтернативного варианта

Theron et al 2012	Точность и стоимость тестов в сочетании с Хрерт МТВ/РИФ	ЮАР	Все лица с подозрением на ТБ	Микроскопия мазка, рентген грудной клетки, анализ секретиции гамма-интерферона (дополнительные тесты)	Хрерт МТВ/РИФ в сочетании с дополнительными тестами	Нет данных	Нет	Использование Хрерт МТВ/РИФ для лиц с отрицательным мазком мокроты обесценивало наименьшую стоимость из всех других вариантов, а также наибольшую точность
Van Rie et al 2013	Стоимость, прирост и время до получения результата теста при использовании Хрерт МТВ/РИФ для диагностики лиц с отрицательным мазком мокроты	ЮАР	Все лица с подозрением на ТБ: отрицательные результаты мазка мокроты	Микроскопия мазка и посев	Использование Хрерт МТВ/РИФ для тестирования лиц с отрицательным мазком мокроты и с подозрением на ТБ	Нет данных	Нет	Стоимость диагностики является близкой в обоих случаях; Хрерт МТВ/РИФ является более экономным вариантом для пациентов

АРТ – антиретровирусная терапия; МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; ТЛЧ – тестирование лекарственной чувствительности.

а. Дополнительную информацию об исследованиях можно найти в приложениях к документу “Использование анализа Хрерт МТВ/РИФ для диагностики легочного и внелегочного туберкулеза и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей: отчет по результатам совещания Экспертной группы” (Using the Xpert Mtb/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children: Expert Group meeting report. Geneva, World Health Organization, 2013, доступно по адресу: http://www.who.int/laboratory/policy_statements/en/).

5. Стратегические рекомендации ВОЗ

Процесс GRADE подтвердил основательность доказательной базы для поддержки широкомасштабного использования Xpert МТВ/RIF с целью выявления ТБ и устойчивости к рифампицину. На основе вышесказанного, ВОЗ рекомендует использовать тест Xpert МТВ/RIF в соответствии с приведенным ниже описанием.

5.1 Использование Xpert МТВ/RIF для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей

- Xpert МТВ/RIF следует использовать вместо традиционной микроскопии, посевов и ТЛЧ в качестве первичного диагностического теста у **взрослых** с подозрением на наличие МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ (настоятельная рекомендация, высокое качество данных).
- Xpert МТВ/RIF следует использовать вместо традиционной микроскопии, посевов и ТЛЧ в качестве первичного диагностического теста у **детей** с подозрением на наличие МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ (настоятельная рекомендация, очень низкое качество данных).
- Xpert МТВ/RIF можно использовать вместо традиционной микроскопии и посевов в качестве первичного диагностического теста у всех **взрослых** с подозрением на наличие ТБ (условная рекомендация, признающая необходимость привлечения ресурсов, высокое качество данных).
- Xpert МТВ/RIF можно использовать вместо традиционной микроскопии и посевов в качестве первичного

диагностического теста у всех **детей** с подозрением на наличие ТБ (условная рекомендация, признающая необходимость привлечения ресурсов, очень низкое качество данных).

- Xpert МТВ/RIF можно использовать в качестве теста, следующего после микроскопии, у **взрослых** с подозрением на наличие ТБ, но без риска МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ, особенно если необходимо дальнейшее тестирование образцов с отрицательным мазком мокроты (условная рекомендация, признающая необходимость привлечения ресурсов, высокое качество данных).

Примечания

Эти рекомендации применимы для использования Xpert МТВ/RIF при работе с образцами обработанной и необработанной мокроты.

Эти рекомендации также применимы к образцам, полученным у взрослых и детей после промывания желудка или аспирации; рекомендация для взрослых предоставлена на основании обобщения данных для детей.

Эти рекомендации поддерживают использование одного образца мокроты для диагностического тестирования, при этом признается тот факт, что обработка большого количества образцов повышает чувствительность Xpert МТВ/RIF, но требует привлечения значительных ресурсов.

Дети с подозрением на наличие легочного ТБ с одним отрицательным результатом, полученным при использовании теста Xpert МТВ/RIF, должны проходить последующие диагностические тесты, а детям с высокой вероятностью клинического диагноза туберкулёз, назначают лечение, даже если получен отрицательный результат при помощи Xpert МТВ/RIF или если тест недоступен.

Традиционная микроскопия и посевы по-прежнему необходимы для мониторинга терапии и проведения ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам, за исключением рифампицина (включая изониазид и противотуберкулезные препараты второго ряда).

Расширение сферы использования теста Хpert МТВ/RIF и его включение в диагностические алгоритмы будет иметь существенные последствия для практического внедрения, а его использование должно вводиться поэтапно в контексте комплексных национальных стратегических планов борьбы с ТБ.

Согласно новым данным тест Хpert МТВ/RIF диагностирует некоторые штаммы, устойчивые к рифампицину, которые определяются как восприимчивые при помощи фенотипического ТЛЧ. Секвенирование таких несоответствующих результатов обычно разрешает вопрос в пользу Хpert МТВ/RIF, а у пациентов, которым не было проведено фенотипическое ТЛЧ, наблюдаются неудачные результаты лечения препаратами первого ряда.

5.2 Использование Хpert МТВ/RIF для диагностики внелегочного ТБ и устойчивости к рифампицину у взрослых и детей

- Хpert МТВ/RIF следует использовать вместо традиционной микроскопии и посевов в качестве первичного диагностического теста **образцов СМЖ**, полученных у пациентов с подозрением на туберкулезный менингит (настоятельная рекомендация с учетом неотложной необходимости в быстрой диагностике, очень низкое качество данных).
- Хpert МТВ/RIF можно использовать в качестве замены в ходе обычной практики (включая традиционную микроскопию, посевы и гистопатологию) при тестировании отдельных

нереспираторных образцов (**лимфоузлы и другие ткани**), полученных у пациентов с подозрением на наличие внелегочного ТБ (условная рекомендация, очень низкое качество данных).

Примечания

Лица с подозрением на наличие внелегочного ТБ с одним отрицательным результатом, полученным при использовании теста Хpert МТВ/RIF, должны проходить последующие диагностические тесты, а лицам с высокой вероятностью клинического диагноза туберкулёз (особенно детям), назначают лечение, даже если получен отрицательный результат при помощи Хpert МТВ/RIF или если тест недоступен.

Что касается образцов СМЖ, Хpert МТВ/RIF должен быть предпочтительным тестом по сравнению с посевом, если объем выборки низкий или если нельзя получить дополнительные образцы для ускоренной постановки диагноза. Для повышения показателей следует использовать метод концентрации при наличии достаточного объема материала.

Плевральный выпот не является оптимальным образцом бактериального подтверждения ТБ плевры вне зависимости от используемого метода. Биопсия плевры является предпочтительным образцом. Чувствительность Хpert МТВ/RIF при тестировании образцов плеврального выпота является очень низкой. Тем не менее любых лиц с положительным результатом теста Хpert МТВ/RIF на основании плеврального выпота следует лечить от ТБ плевры; лицам с отрицательным результатом теста Хpert МТВ/RIF назначаются другие тесты.

Традиционная микроскопия и посев важны для мониторинга терапии и проведения ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам, за исключением рифампицина (включая изониазид и противотуберкулезные препараты второго ряда).

Согласно новым данным тест Хpert МТВ/RIF диагностирует некоторые штаммы, устойчивые к рифампицину, которые определяются как восприимчивые при помощи фенотипического ТЛЧ. Секвенирование таких несовпадающих результатов обычно разрешает вопрос в пользу Хpert МТВ/RIF, а у пациентов,

которым не было проведено фенотипическое ТЛЧ, наблюдаются неудачные результаты лечения препаратами первого ряда.

Данные рекомендации неприменимы к образцам кала, мочи или крови с учетом неполных данных об использовании Хpert МТВ/RIF для этих образцов.

6. Рекомендации по внедрению

Был определен ряд вопросов, необходимых для оптимизации внедрения Хpert МТВ/RIF.

- Хотя тест Хpert МТВ/RIF пригоден для использования на всех уровнях системы здравоохранения, а тестирование при помощи Хpert МТВ/RIF не требует дополнительного лабораторного оборудования, для работы этого устройства в силу его сложности необходимо обеспечить надлежащие условия, т. е. стабильное и бесперебойное электропитание во избежание перерывов в процедуре и последующей потери результатов, защиту от кражи, наличие соответствующего складского помещения для хранения картриджей, наличие сотрудников для проведения тестирования, а также соблюдение процедур биобезопасности, подобных тем, которые применяются при микроскопии.
- Более широкое внедрение Хpert МТВ/RIF не исключает необходимости в проведении традиционной микроскопии ТБ, посевов и ТЛЧ. Микроскопия и/или посевы по-прежнему необходимы для мониторинга лечения, поскольку не было доказано, что молекулярные тесты на основе определения ДНК пригодны для этой цели. Таким образом, **Хpert МТВ/RIF не следует использовать для мониторинга лечения.** Кроме того, необходимы традиционные посевы и ТЛЧ для выявления устойчивости к противотуберкулезным препаратам, отличным от рифампицина.
- Решение о расширенном внедрении Хpert МТВ/RIF должно быть принято министерствами здравоохранения **в контексте национальных планов борьбы с ТБ, МЛУ-ТБ и ВИЧ-ассоциированным ТБ;** планы более широкого использования должны учитывать эпидемиологическую ситуацию в конкретной стране, используемые стратегии скрининга, способы обеспечения своевременного доступа к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда гарантированного качества, а также соответствующие механизмы оказания медицинской помощи.
- Страны, которые уже используют метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA) для быстрой диагностики устойчивости к рифампицину, могут внедрять Хpert МТВ/RIF на более низком уровне лабораторной службы в виду того, что метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами подходит для тестирования с высокой пропускной способностью на центральном или

региональном уровне лабораторной службы (дополнительная информация приведена по адресу: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/).

- Прогностическая ценность отрицательного результата для определения устойчивости к рифампицину при помощи анализа Xpert МТВ/RIF²⁴ превышает 99% в условиях низкой и высокой распространенности устойчивости к рифампицину, т. е. **отрицательный результат точно исключает возможность наличия устойчивости к рифампицину, и никакое дальнейшее тестирование для подтверждения отрицательного результата не требуется.**
- Прогностическая ценность положительного результата²⁵ теста Xpert МТВ/RIF для определения восприимчивости к рифампицину превышает 90% на территориях или в группах пациентов, где распространенность устойчивости к рифампицину превышает 15%. На территориях или в группах пациентов, где устойчивость к рифампицину встречается редко, прогностическая ценность положительного результата тестирования снижается. Прогностическая ценность положительного результата находится в диапазоне от 71 до 84% там, где устойчивость к рифампицину регистрируется на уровне 5–10%, и снижается менее чем до 70% в условиях, где распространенность устойчивости к рифампицину находится на уровне ниже 5%. **Прогностическую ценность положительного результата можно значительно улучшить с помощью**
 - оценки риска, тщательно проводимой среди отдельно взятых пациентов, а также при помощи целевого тестирования.
- Важно проводить различие между новыми случаями ТБ и ранее леченными случаями; в ранее леченных случаях вероятность МЛУ-ТБ существенно выше. **Даже в группах, в которых распространённость МЛУ-ТБ является низкой, тестирование случаев ранее леченого ТБ при помощи теста Xpert МТВ/RIF приводит к высокой прогностической ценности в плане диагностики устойчивости к рифампицину.** Тестирование *новых случаев* без риска МЛУ-ТБ в группах с низкой распространённостью МЛУ-ТБ приводит к более низкой прогностической ценности в плане диагностики восприимчивости к рифампицину.
- Обычно устойчивость к рифампицину в группах с **низкой распространённостью МЛУ-ТБ** не диагностируют. У пациентов из группы с низкой распространённостью, у которых изначально был получен положительный результат при помощи теста Xpert МТВ/RIF, **повторный тест Xpert МТВ/RIF** можно использовать в целях контроля преаналитических и постааналитических погрешностей, а также для повышения клинической уверенности в процессе принятия решений о надлежащем режиме.
 - Пациентам, у которых повторные тесты Xpert МТВ/RIF диагностируют устойчивость к рифампицину, назначают режим лечения по поводу МЛУ-ТБ, рекомендованный ВОЗ (включая изониазид), который оптимизируют

24 Прогностическая ценность отрицательного результата для определения устойчивости к рифампицину представляет собой долю случаев с не выявленной устойчивостью к рифампицину, которые являются подлинно чувствительными.

25 Прогностическая ценность положительного результата для определения устойчивости к рифампицину представляет собой долю случаев с выявленной устойчивостью к рифампицину, которые являются подлинно устойчивыми.

после подтверждающего тестирования на устойчивость к рифампицину и дополнительного ТЛЧ для выявления устойчивости к изониазиду и противотуберкулезным препаратам второго ряда.

– Пациентам с несопадающими результатами по данным теста Xpert MTB/RIF начинают режим лечения препаратами первого ряда, рекомендованный ВОЗ.

- С учетом приведенных выше соображений подтверждающее тестирование на устойчивость к рифампицину в группах с низкой распространенностью МЛУ-ТБ по данным теста Xpert MTB/RIF при помощи других видов генетического тестирования или традиционного ТЛЧ может оказаться ненадежным и может приводить к несопадающим результатам, требующим разрешения посредством секвенирования ДНК (подраздел 4.1.9).
- Поскольку Xpert MTB/RIF выявляет устойчивость лишь к рифампицину, страны с документально подтвержденными или подозреваемыми случаями туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (**ШЛУ-ТБ**) должны обеспечить или расширить возможности для проведения традиционных культуральных исследований и **ТЛЧ к препаратам второго ряда** для тестирования гарантированного качества препаратов второго ряда в соответствии с руководством ВОЗ.
- Расширенное внедрение теста Xpert MTB/RIF должно проходить в контексте национальных планов укрепления лабораторий с учетом того, что система GeneXpert также может обеспечить технологическую платформу для других диагностических услуг и

снижение расходов на предоставление комплексных лабораторных услуг.

- Картриджи Xpert MTB/RIF и реактивы для образцов следует хранить при температуре 2–28 °С согласно рекомендациям производителя. Картриджи весьма объемны и требуют наличия **значительного складского пространства**.
- Максимальная пропускная способность одной четырехмодульной системы GeneXpert составляет **16–20 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 максимум до 30 °С. В условиях, при которых рабочая температура окружающей среды регулярно превышает 30 °С, рекомендуется рассмотреть возможность кондиционирования воздуха в помещениях, где проводится тест.
- Срок хранения картриджей Xpert MTB/RIF составляет 12 месяцев, что является серьезной проблемой для относительно малодоступных территорий со сложными процедурами таможенного оформления. Таким образом, **необходимо организовать управление запасами** с учетом использования запасов, их срока годности и времени выполнения заказа на новые поставки.
- Для модулей GeneXpert требуется **ежегодная калибровка**, которую должен проводить уполномоченный поставщик услуг, или обмен старых модулей на откалиброванные. Производитель

предоставляет услугу удаленной калибровки. Эта возможность не требует обмена модулей и может проходить при помощи специально разработанного калибровочного комплекта.

Калибровочный комплект содержит специальные картриджи, которые можно использовать для каждого модуля (без образца) в сроки, на которые запланирована калибровка. В это время (примерно 20 минут) проводится автоматическая калибровка устройства. Тем не менее, если калибровка не будет проведена успешно, потребуются замена модуля. Калибровочный комплект имеет тот же срок хранения, что и обычные картриджи; в 2013 году картриджи и комплект были доступны для единого заказа по специальной цене 450,00 долл. США за один комплект, что достаточно для калибровки до 4 модулей.

- **Первоначальные капитальные издержки** на систему GeneXpert (17 000 долл. США за четырехмодульную настольную систему или 17 500 долл. США за четырехмодульную портативную систему) существенно выше стоимости микроскопии (около 1500 долл. США за один микроскоп), однако значительно ниже стоимости традиционного посева и ТЛЧ (до 1,4 млн. долл. США за новую лабораторию или до 300 000 долл. США для доукомплектования имеющейся лаборатории) с учетом потребности в различном оборудовании для обеспечения биобезопасности и инфраструктуре, необходимой для проведения традиционного тестирования.
- 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 надлежащий ремонт и замену.

- Чтобы пациенты воспользовались преимуществами ранней диагностики, необходимо предусмотреть механизмы **быстрого сообщения** результатов Xpert МТВ/RIF клиницистам и обеспечить доступ к соответствующему лечению.
- Медицинский персонал должен пройти обучение для проведения надлежащего отбора пациентов для тестирования при помощи анализа Xpert МТВ/RIF в различных эпидемиологических условиях; персонал должен также уметь интерпретировать результаты теста на устойчивость к рифампицину для лиц с факторами риска ТБ с лекарственной устойчивостью и без таких факторов риска, понимать, когда следует начинать рекомендуемое ВОЗ лечение МЛУ-ТБ на основе результатов теста Xpert МТВ/RIF, а также уметь использовать дополнительные тесты (повторный анализ Xpert МТВ/RIF или другой тест) для обеспечения раннего начала рекомендуемого ВОЗ лечения препаратами первого ряда или лечения МЛУ-ТБ.

6.1 Необходимость в дальнейших исследованиях

В связи с внедрением и расширением использования теста Xpert МТВ/RIF и его влиянием на диагностику ТБ и МЛУ-ТБ, а также на ведение пациентов был определен ряд вопросов для операционных исследований.

Нет необходимости в проведении дополнительных исследований диагностической точности Xpert МТВ/RIF на уровне отдельных стран.

Дальнейшие операционные исследования должны быть сконцентрированы на следующих приоритетных вопросах:

- оценка предварительных диагностических алгоритмов в разных эпидемиологических и географических условиях и популяциях пациентов;
- экономическая эффективность и анализ затрат и результатов Xpert МТВ/RIF в разных программных условиях конкретных стран;
- перспективные оценки использования Xpert МТВ/RIF для нереспираторных образцов, в том числе крови, мочи и кала;
- оценка воздействия использования Xpert МТВ/RIF на сокращение задержек в диагностическом процессе и времени для начала соответствующего лечения; **оценка воздействия использования Xpert МТВ/RIF на выявление случаев туберкулёза, обеспечение доступа к лечению и результаты лечения среди удалённых групп населения.**

6.2 Планы поддержки расширенного внедрения Xpert МТВ/RIF

ВОЗ продолжит оценивать пользу и воздействие Xpert МТВ/RIF, активно сотрудничая с Глобальной лабораторной инициативой (ГЛИ) Партнерства “Остановить ТБ”²⁶, ВОЗ и сетью супранациональных референс-лабораторий ГЛИ, а также с рядом организаций, внедрившими систему Xpert МТВ/RIF (включая технические агентства, исследовательские организации, неправительственные организации и доноров). ВОЗ проводит ежегодные совещания для организаций, применяющих данную технологию, чтобы у них была возможность поделиться своим опытом, выявить проблемы в своей работе, предложить способы их решения, а также внести свой вклад в глобальную базу данных ВОЗ, посвященную расширению использования Xpert МТВ/RIF в

различных условиях.

Кроме того, Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом поддерживает веб-сайт²⁷, посвященный мониторингу процесса внедрения Xpert МТВ/RIF, в целях информирования и координирования организаций по внедрению, включая страны, технические агентства, неправительственные агентства и других партнеров.

В настоящее время Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом разрабатывает второе издание документа ВОЗ по внедрению Xpert МТВ/RIF на основе данного обновления программы, которое будет распространено по электронной почте и размещено на различных веб-сайтах заинтересованных сторон. В руководстве по внедрению Xpert МТВ/RIF указаны требования к систематическому расширению использования Xpert МТВ/RIF в условиях различных эпидемиологических ситуаций имеющихся ресурсов. В документе предусмотрены способы разработки диагностических алгоритмов и ведения пациентов; в нем также обсуждаются операционные и логистические аспекты, которые предстоит рассматривать при внедрении Xpert МТВ/RIF. Данное обновление программы будет также включено в комплексный пакет учебных документов по Xpert МТВ/RIF (который разрабатывают ВОЗ и Глобальная лабораторная инициатива), который будет предоставлен странам и техническим партнерам.

ВОЗ и Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF) выдвинули единую инициативу прогнозирования в отношении Xpert МТВ/RIF, которая нацелена на сбор предварительных заказов в рамках крупных программ и проектов; такие прогнозы передаются изготовителю на ежеквартальной основе. Для обеспечения эффективного расширения применения Xpert МТВ/RIF необходимо надежное прогнозирование,

26 Дополнительная информация представлена на сайте <http://www.stoptb.org/wg/gli/>.

27 Дополнительная информация представлена на сайте <http://www.who.int/tb/laboratory/mtbrifrollout>.

поскольку это помогает изготовителю планировать свою деятельность для удовлетворения спроса.

С учетом значения для общественного здравоохранения и простоты использования технологии Xpert МТВ/RIF ожидается повышенный спрос на уровне отдельных стран, и по этой причине воздействие на выявление случаев ТБ будет отслеживаться в рамках Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом. Кроме того,

улучшенная диагностика ТБ с лекарственной устойчивостью при использовании данной технологии должна сопровождаться обеспечением доступа к необходимому лечению, и такое обеспечение доступа к лечению будет скоординировано с механизмами оказания медицинской помощи на уровне стран. Следовательно, внедрение нового руководства будет гармонизировано с мероприятиями в рамках Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом в целях лечения МЛУ-ТБ.

Вставка 4. Ресурсы в сети Интернет

Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis (STAG-TB): report of the 13th meeting. Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO/HTM/TB/2013.09) (http://www.who.int/entity/tb/advisory_bodies/STAG_report2013.pdf).

Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children: Expert Group meeting report. Geneva, World Health Organization, 2013; (доступно по адресу: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/).

Policy framework for implementing new tuberculosis diagnostics. Geneva, World Health Organization, 2013; доступно по адресу: http://www.who.int/tb/laboratory/whopolicy_framework_mar2011.pdf).

Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2014 (доступно по адресу: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/).

Xpert MTB/RIF training package. Geneva, Global Laboratory Initiative, 2014 (доступно по адресу: <http://www.stoptb.org/wg/gli/>).

7. Таблицы GRADE

Таблица 8. Характеристика данных GRADE: точность Хрет МТВ/РИГ для диагностики легочного ТБ у взрослых
 Вопрос PICO: Какова диагностическая точность Хрет МТВ/РИГ для выявления легочного ТБ у взрослых при использовании Хрет МТВ/РИГ в качестве замены микроскопии мазка?
 Участники: взрослые с подозрением на наличие легочного ТБ. Клиническая ситуация: преимущественно лаборатории промежуточного уровня и учреждения первичной медико-санитарной помощи. Искомое заболевание/состояние: легочный ТБ. Эталонный стандарт: плотная среда или жидкая среда. Количество исследований (участников): 22 (9008). Сводная чувствительность: 88% (БДИ 95%, 84–92%); сводная специфичность: 99% (БДИ 95%, 98–99%)

Результат	Длительность исследования	Факторы, которые могут снизить качество данных				Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%) ^a					
		Ограничения	Косвенность	Неполнота-тестельность	Погрешность	Систематическая ошибка, связанная с предпринятой публикацией положительных результатов исследования	Распространенность	Распространенность			
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^c	Отсутствуют ^d	Отсутствуют	Отсутствуют	Не выявлена ^e	Высокое ⊕⊕⊕⊕	22 (21–23)	44 (42–46)	88 (84–92)	264 (252–276)
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^c	Отсутствуют ^d	Отсутствуют	Отсутствуют	Не выявлена ^e	Высокое ⊕⊕⊕⊕	3 (2–4)	6 (4–8)	12 (8–16)	36 (24–48)
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^c	Отсутствуют ^d	Отсутствуют	Отсутствуют	Не выявлена ^e	Высокое ⊕⊕⊕⊕	10 (10–20)	10 (10–19)	9 (9–18)	7 (7–14)
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^c	Отсутствуют ^d	Отсутствуют	Отсутствуют	Не выявлена ^e	Высокое ⊕⊕⊕⊕	965 (956–965)	941 (931–941)	891 (882–891)	693 (686–693)

БДИ — байесовский доверительный интервал.

^a Ожидаемое количество результатов теста Хрет МТВ/РИГ было основано на оценках чувствительности и специфичности, рассчитанных на основе сравнения с посевом для различной распространенности ТБ.
^b Оценка распространенности ТБ была предоставлена Руководящим комитетом ВОЗ.
^c Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. Пациентов включали в большинство исследований последовательно, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами при использовании теста Хрет МТВ/РИГ. Результаты Хрет МТВ/РИГ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях.
^d Показатель ценности данных может быть уменьшен при наличии существенных различий между рассмотренными тестами и опытом лиц, использующих эти тесты в рамках исследований, по сравнению с клиническими ситуациями, для которых предусмотрены данные рекомендации. В большинстве исследований (15/22; 68%) тест Хрет МТВ/РИГ оценивался в тех клинических ситуациях, для использования в которых он был предназначен. Несмотря на то, что в исследованиях диагностической точности не могли быть предусмотрены прямые данные о вкладах для пациента результатов, в двух исследованиях были указаны сроки до начала лечения. В исследовании Vothme 2011 в случаях ТБ с отрицательным результатом мазка и положительным посевом среднее время до начала лечения перед внедрением теста Хрет МТВ/РИГ составило 56 дней (максимальный размах (МКР): 39–81 дней) по сравнению с 5 днями (МКР: 2–8 дней) после внедрения Хрет МТВ/РИГ. В исследовании Van Rie 2013 в случаях ТБ с отрицательным результатом мазка и положительным посевом и при получении положительного результата при использовании теста Хрет МТВ/РИГ лечение начиналось в тот же день, а не через 13 дней, как в случае пациентов, которым диагноз был поставлен другими методами.
^e В анализ было включено одно неопубликованное исследование. Формальные оценки систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, не проводились, при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку было установлено, что эти методы не являются полезными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку Хрет МТВ/РИГ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

Таблица 9. Характеристика данных GRADE: точность Хрепт МТВ/РИГ для диагностики легочного ТБ у взрослых с положительным результатом мазка мокроты

Вопрос PICO: Какова диагностическая точность теста Хрепт МТВ/РИГ для выявления легочного ТБ у лиц с положительным результатом мазка? Участники: взрослые с положительным мазком и положительным посевом. Клиническая ситуация: преимущественно лаборатории промежуточного уровня и учреждения первичной медико-санитарной помощи. Искомое заболевание/состояние: легочный ТБ. Эталонный стандарт: плотная среда или жидкая среда. Количество исследований (количество участников): 23 (1952). Сводная чувствительность: 98% (БДИ 95%, 97–99%); сводная специфичность: не оценивалась

Результат	Факторы, которые могут снизить качество данных				Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (Б,ДИ 95%)					
	Дизайн исследования	Ограничения	Косвенность	Непоследовательность	Погрешность	Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Распространенность 25/1000	Распространенность 50/1000	Распространенность 100/1000	
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют ^c	Отсутствуют	Не выявлена ^d	Высокое ⊕⊕⊕	25 (24-25)	49 (49-50)	98 (97-99)
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют ^c	Отсутствуют	Не выявлена ^d	Высокое ⊕⊕⊕	1 (0-1)	1 (1-2)	2 (1-3)
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

БДИ – байесовский доверительный интервал.

а Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. Пациенты включали в большинство исследований последовательно, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами при использовании теста Хрепт МТВ/РИГ. Результаты Хрепт МТВ/РИГ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях.
 б В большинстве исследований (16/23; 70%) тест Хрепт МТВ/РИГ оценивался в тех клинических ситуациях, для использования в которых он был предназначен. Несмотря на то что в исследованиях диагностической точности не могли быть предусмотрены прямые данные о важных для пациента результатах, качество данных не ухудшилось.
 в Оценки чувствительности в высокой степени согласовывались между собой.
 д В анализ было включено одно непубликованное исследование. Формальные оценки систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, не проводились при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку было установлено, что эти методы не являются полезными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку Хрепт МТВ/РИГ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.
 е Сводная специфичность теста Хрепт МТВ/РИГ в данных исследованиях не оценивалась, поскольку почти все участники считались пациентами с подлинно положительным результатом (диагноз ТБ).

Таблица 10. Характеристика данных GRADE: точность Хрет МТВ/РИГ для диагностики легочного ТБ у взрослых с отрицательным результатом мазка мокроты

Вопрос PICO: Какова диагностическая точность Хрет МТВ/РИГ для выявления легочного ТБ, подтвержденного посевом, у лиц с отрицательным результатом мазка?

Участники: взрослые с отрицательным результатом мазка и с подозрением на наличие легочного ТБ. Клиническая ситуация: преимущественно лаборатории промежуточного уровня и учреждения первичной медико-санитарной помощи. Искомое заболевание/состояние: легочный ТБ

Эталонный стандарт: плотная среда или жидкая среда. Количество исследованных (количество участников): 23 (7151). Сводная чувствительность: 68% (БДИ 95%, 61–74%); сводная специфичность: 99% (БДИ 95%, 98–99%)

Результат	Дважды исследованы	Факторы, которые могут снизить качество данных				Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%)			
		Ограничения	Косвенность	Непоследовательность	Погрешность	Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Качество данных	Распространенность	Распространенность
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют ^b	Серьезная (-1) ^c	Отсутствуют ^d	Среднее ⊕⊕⊕○ (15-19)	34 (31-37)	68 (61-74)
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют ^b	Серьезная (-1) ^c	Отсутствуют ^d	Среднее ⊕⊕⊕○ (7-10)	16 (13-20)	32 (26-39)
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют ^b	Не выявлена ^e	Отсутствуют	Высокое ⊕⊕⊕⊕ (10-20)	10 (10-19)	9 (9-18)
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют ^b	Не выявлена ^e	Отсутствуют	Высокое ⊕⊕⊕⊕ (956-965)	941 (931-941)	891 (882-891)

БДИ — байесовский доверительный интервал.

^a Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. В большинстве исследований набор пациентов осуществлялся последовательно, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами при использовании теста Хрет МТВ/РИГ. Результаты Хрет МТВ/РИГ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях.

^b В большинстве исследований (16/23; 70%) тест Хрет МТВ/РИГ оценивался в тех клинических ситуациях, для использования в которых он был предназначен. Несмотря на то что в исследованиях диагностической точности не могли быть предусмотрены прямые данные о важных для пациента результатах, качество данных не снижалось.

^c Была отмечена определенная вариативность оценок чувствительности в разных исследованиях. Такую неоднородность нельзя объяснить качеством исследования или исключением

из анализа исследования Lawp 2011. В исследовании, проведенном Lawp, в котором была выявлена наименьшая чувствительность, оценивалось использование теста Хрет МТВ/РИГ для скрининга ВИЧ-положительных пациентов на поздних стадиях иммунодефицита вне зависимости от их симптомов, которым назначалась антиретровирусная терапия. Выявленная чувствительность могла отличаться от результатов других исследований вследствие особенностей, связанных с самими участниками, однако изучить такую вероятность не представлялось возможным ввиду недостаточности данных. Качество данных было снижено на один балл.

^d При вероятности предварительного анализа 10% доверительные интервалы для подлинно положительных результатов оказались относительно узкими.

^e В анализ было включено одно неопубликованное исследование. Формальные оценки систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, не проводились при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку было установлено, что эти методы оказались нецелесообразными в исследовании диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку Хрет МТВ/РИГ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

Таблица 11. Характеристика данных GRADE: точность Хрет МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ у ВИЧ-инфицированных взрослых

Вопрос PICO: Какова диагностическая точность теста Хрет МТВ/РИФ для выявления легочного ТБ у ВИЧ-инфицированных людей? Участники: ВИЧ-инфицированные взрослые с подозрением на наличие легочного ТБ

Клиническая ситуация: преимущественно лаборатории промежуточного уровня и учреждения первичной медико-санитарной помощи Искомое заболевание/состояние: легочный ТБ. Эталонный стандарт: плотная среда или жидкая среда. Количество исследований (количество участников): 7 (1789). Сводная чувствительность: 79% (БДИ 95%, 70–86%); сводная специфичность: 98% (БДИ 95%, 96–99%)

Результат	Дизайн исследования	Факторы, которые могут снизить качество данных				Качество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%)				
		Ограничения	Косвенность	Непоследовательность	Погрешность	Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Качество данных	Распространенность	Распространенность	
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (-) ^c	Отсутствуют ^d	Не выявлена ^e	Среднее ⊕⊕⊕○	20 (18-22)	40 (35-43)	79 (70-86)
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (-) ^c	Отсутствуют ^d	Не выявлена ^e	Среднее ⊕⊕⊕○	5 (4-8)	11 (7-15)	21 (14-30)
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют	Отсутствуют	Не выявлена ^e	Высокое ⊕⊕⊕⊕	20 (10-39)	19 (10-38)	18 (9-36)
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют	Отсутствуют	Не выявлена ^e	Высокое ⊕⊕⊕⊕	956 (936-965)	931 (912-941)	882 (864-891)

БДИ – байесовский доверительный интервал.

а Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. Пациентов включали во все исследований последовательно, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами, полученными при использовании теста Хрет МТВ/РИФ. Результаты Хрет МТВ/РИФ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях.

б Показатель качества данных может быть уменьшен при наличии существенных различий в рассмотренных тестах и в квалификации лиц, использующих эти тесты в рамках исследований, по сравнению с клиническими ситуациями, для которых предусмотрены данные рекомендации. В большинстве исследований (67; 86%) тест Хрет МТВ/РИФ оценивался в тех клинических ситуациях, для использования в которых он был предназначен. Несмотря на то что в исследованиях диагностической точности не могли быть предусмотрены прямые данные о важных для пациента результатах, качество данных не снижалось.

в Была отмечена определенная вариативность оценок чувствительности в разных исследованиях, но такую неоднородность нельзя объяснить качеством исследования. Выявленная чувствительность могла отличаться от результатов других исследований вследствие особенностей, связанных с самими участниками, однако изучить такую вероятность не представлялось возможным ввиду недостаточности данных. Качество данных было снижено на один балл.

д При вероятности предварительного анализа 10% доверительные интервалы для подлинно положительных результатов исследования, не проводились при помощи таких методов, как Формальные оценки систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, не проводились при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку было установлено, что эти методы оказались нецелесообразными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку Хрет МТВ/РИФ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

Таблица 12. Характеристика данных GRADE: точность Хрепт МТВ/РИГ для диагностики легочного ТБ у взрослых без ВИЧ-инфекции

Вопрос PICO: Какова диагностическая точность теста Хрепт МТВ/РИГ для выявления легочного ТБ у взрослых без ВИЧ-инфекции? Участники: ВИЧ-отрицательные взрослые с подозрением на наличие легочного ТБ Клиническая ситуация: преимущественно лаборатории промежуточного уровня и учреждения первичной медико-санитарной помощи Искомое заболевание/состояние: легочный ТБ. Эталонный стандарт: плотная среда или жидкая среда. Количество исследований (количество участников): 7 (1470). Сводная чувствительность: 86% (БДИ 95%, 76–92%); сводная специфичность: 99% (БДИ 95%, 98–100%)

Результат	Дизайн исследования	Факторы, которые могут снизить качество данных				Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%)				
		Ограничения	Косвенность	Непоследовательность	Попрашность		Систематическая ошибка, связанная с предпочтительно-публикацией положительных результатов исследования	Качество данных	Распространенность	Распространенность
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (-1) ^c	Отсутствуют ^d	Не выявлена ^e	Среднее ⊕⊕⊕○	22 (19-23)	43 (38-46)	86 (76-92)
		Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (-1) ^c	Отсутствуют ^d	Не выявлена ^e	Среднее ⊕⊕⊕○	4 (2-6)	7 (4-12)	14 (8-24)
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют	Отсутствуют	Не выявлена ^e	Высокое ⊕⊕⊕⊕	10 (0-20)	10 (0-19)	9 (0-18)
		Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют	Отсутствуют	Не выявлена ^e	Высокое ⊕⊕⊕⊕	956 (956-975)	941 (931-950)	891 (882-900)

БДИ – байесовский доверительный интервал.

^a Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. Пациенты включали во все исследования последовательно, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами, полученными при использовании теста Хрепт МТВ/РИГ. Результаты Хрепт МТВ/РИГ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях.

^b Показатель качества данных может быть уменьшен при наличии существенных различий в рассмотренных тестах и в квалификации лиц, использующих эти тесты в рамках исследований, по сравнению с клиническими ситуациями, для которых предусмотрены данные рекомендации. В большинстве исследований (6/7, 86%) тест Хрепт МТВ/РИГ оценивался в тех клинических ситуациях, для использования в которых он был предназначен. Несмотря на то что в исследованиях диагностической точности не могли быть предусмотрены прямые данные о важных для пациента результатах, качество данных не снижалось.

^c Была отмечена определенная вариативность оценок чувствительности в разных исследованиях, но такую неоднородность нельзя объяснить качеством исследования. Выявленная чувствительность могла отличаться от результатов других исследований вследствие особенностей, связанных с самими участниками, однако изучить такую вероятность не представлялось возможным ввиду недостаточности данных. Качество данных было снижено на один балл.

^d При вероятности предвзятости анализа 10% доверительные интервалы для подлинно положительных результатов исследования оказались относительно узкими. e Формальные оценки систематической ошибки, связанной с предпочтительно публикацией положительных результатов исследования, не проводились при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку было установлено, что эти методы оказались нецелесообразными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительно публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку Хрепт МТВ/РИГ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

Таблица 13. Характеристика данных GRADE: прирост показателей при использовании теста Хрет МТВ/РИФ по сравнению с микроскопией мазка мокроты у пациентов с ТБ, подтвержденным посевом

Вопрос PICO: Каким является прирост показателей при использовании теста Хрет МТВ/РИФ по сравнению с микроскопией мазка мокроты у пациентов с ТБ, подтвержденным посевом?
 Участники: взрослые с ТБ, подтвержденным посевом
 Клиническая ситуация: преимущественно лаборатории промежуточного уровня и учреждения первичной медико-санитарной помощи
 Исcombe заболевание/состояние: легочный ТБ
 Эталонный стандарт: плотная среда или жидкая среда
 Количество исследований (количество участников): 21 (8880)
 Сводная чувствительность для микроскопии мазка: 65% (БДИ 95%, 57–72%); сводная специфичность теста Хрет МТВ/РИФ: 88% (БДИ 95%, 84–92%)

Результат	Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%) ^a						Качество данных ^b	
	Распространенность 25/1000		Распространенность 50/1000		Распространенность 300/1000			
	Микроскопия мазка	Хрет МТВ/РИФ	Микроскопия мазка	Хрет МТВ/РИФ	Микроскопия мазка	Хрет МТВ/РИФ		
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	16 (14–18)	22 (21–23)	33 (29–36)	44 (42–46)	65 (57–72)	88 (84–92)	195 (171–216) 264 (252–276)	Высокое ⊕⊕⊕⊕
Подлинно положительные результаты (абсолютная разница)	На 6 больше	На 11 больше	На 23 больше	На 23 больше	На 69 больше			
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	9 (7–11)	3 (2–4)	18 (14–22)	6 (4–8)	35 (28–43)	12 (8–16)	105 (84–129) 36 (24–48)	Высокое ⊕⊕⊕⊕
Ложноотрицательные результаты (абсолютная разница)	На 6 меньше	На 12 меньше	На 12 меньше	На 23 меньше	На 69 меньше			

БДИ – байесовский доверительный интервал.

^a Результаты для чувствительности были взяты из двумерных анализов (включающих в себя как чувствительность, так и специфичность) для получения значений для подлинно положительных и ложноотрицательных результатов.
^b Для оценки качества данных была использована система оценки GRADE. Оценки чувствительности для микроскопии варьировались для отдельных исследований (в пределах 29–83%), а оценка сводной чувствительности была неточной. Основной причиной неоднородности и неточности оценки чувствительности считалась вариабельность положительных результатов мазка в разных исследованиях. Такой неоднородности могли способствовать и другие факторы, включая тип микроскопии, метод обработки образцов и ВИЧ-статус. Качество данных не снижалось.

Таблица 14. Характеристика данных GRADE: точность ХрепТ МТВ/РИФ для диагностики легочного ТБ у взрослых в качестве дополнительного теста после получения отрицательного результата микроскопии мазка мокроты

Вопрос PICO: Какова диагностическая точность ХрепТ МТВ/РИФ для выявления легочного ТБ у взрослых при использовании ХрепТ МТВ/РИФ в качестве дополнительного теста после получения отрицательного результата микроскопии мазка мокроты?

Участники: взрослые с отрицательным результатом мазка и с подозрением на наличие легочного ТБ

Клиническая ситуация: преимущественно лаборатории промежуточного уровня и учреждения первичной медико-санитарной помощи

Исcombe заболевание/состояние: легочный ТБ. Эталонный стандарт: плотная среда или жидкая среда. Количество исследований (количество участников): 23 (7151). Сводная чувствительность: 68% (БДИ 95%, 61–74%); сводная специфичность: 99% (БДИ 95%, 98–99%)

Результат	Литература исследования	Факторы, которые могут снижать качество данных				Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%)				
		Ограничения	Косвенность	Неисследованность	Погрешность связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Распространенность 25/1000	Распространенность 50/1000	Распространенность 100/1000	
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (–1) ^c	Отсутствуют ^d	Не выявлена ^e	Среднее ⊕⊕⊕	34 (31-37)	68 (61-74)	
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (–1) ^c	Отсутствуют ^d	Не выявлена ^e	Среднее ⊕⊕⊕⊕	16 (13-20)	32 (26-39)	
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют	Отсутствуют	Не выявлена ^e	Высокое ⊕⊕⊕⊕⊕	10 (10-20)	9 (9-18)	
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют	Отсутствуют	Не выявлена ^e	Высокое ⊕⊕⊕⊕⊕	965 (956-965)	941 (931-941)	891 (882-891)

БДИ — байесовский доверительный интервал.

^a Для оценки риска систематической ошибки было использована система оценки QUADAS-2. В большинстве исследований последовательно, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепыми методом по сравнению с результатами, полученными при использовании теста ХрепТ МТВ/РИФ. Результаты ХрепТ МТВ/РИФ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях.

^b В большинстве исследований (16/23; 70%) тест ХрепТ МТВ/РИФ оценивался в тех клинических ситуациях, для использования в которых он был предназначен. Несмотря на то что в исследованиях диагностической точности не могли быть рассмотрены прямые данные о важных для пациента результатах, качество данных не снижалось.

^c Была отмечена определенная вариативность оценок чувствительности в разных исследованиях, но такую неоднородность нельзя объяснить качеством исследования или исключением из анализа исследований Lamh 2011. В исследовании, проведенном Lamh, в котором была выявлена наименьшая чувствительность, оценивалась использование теста ХрепТ МТВ/РИФ для скрининга ВИЧ-положительных пациентов на поздних стадиях иммунодефицита вне зависимости от их симптомов, которым была назначена антиретровирусная терапия. Выявленная чувствительность могла отличаться от результатов других исследований вследствие особенностей, связанных с самими участниками, однако изучать такую вероятность не представлялось возможным ввиду недостаточности данных. Качество данных было снижено на один балл.

^d При вероятности предварительного анализа 10% доверительные интервалы для подлинно положительных и ложноположительных результатов оказались относительно узкими.

^e В анализ было включено одно неопубликованное исследование. Формальные оценки систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, не проводились при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку было установлено, что эти методы оказались нетелесобразными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку ХрепТ МТВ/РИФ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

Таблица 15. Чувствительность теста Xpert MTB/RIF для диагностики легочного ТБ у лиц с отрицательным результатом мазка и положительным посевом (по ВИЧ-статусу)

Вопрос PICO: Какова диагностическая точность Xpert MTB/RIF для выявления легочного ТБ у взрослых при использовании Xpert MTB/RIF в качестве дополнительного теста после получения отрицательного результата микроскопии мазка мокроты (с распределением по ВИЧ-статусу)?

Участники: взрослые с легочным ТБ с отрицательным результатом мазка и положительным посевом
Клиническая ситуация: одна лаборатория промежуточного уровня и одно учреждение первичной медико-санитарной помощи

Эталонный стандарт: фенотипический посев с использованием плотных или жидких сред
Количество исследований (количество участников): 2 (91)

Исследование	ВИЧ-положительные участники (n = 33)	ВИЧ-отрицательные участники (n = 58)
	Чувствительность (%) (ДИ 95%)	Чувствительность (%) (ДИ 95%)
Theron 2011	48 (27–69)	45 (25–67)
Van Rie 2013	60 (27–86)	67 (13–98)

ДИ – доверительный интервал.

Таблица 16. Характеристика данных GRADE: дополнительный прирост по результатам использования Xpert MTB/RIF по сравнению с микроскопией в случае ТБ с отрицательным мазком

Вопрос PICO: Каков дополнительный прирост по результатам использования Xpert MTB/RIF по сравнению с микроскопией в случае ТБ с отрицательным мазком?

Участники: взрослые с отрицательным мазком и положительным посевом

Клиническая ситуация: преимущественно лаборатории промежуточного уровня и учреждения первичной медико-санитарной помощи

Искомое заболевание/состояние: легочный ТБ

Эталонный стандарт: плотная среда или жидкая среда

Количество исследований (количество участников): 23 (7151)

Сводная чувствительность для микроскопии мазка: 0%; сводная специфичность теста Xpert MTB/RIF: 68% (БДИ 95%, 61–74%)

Результат	Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%) ^a						Качество данных ^b
	Распростра-ненность 25/1000		Распростра-ненность 50/1000		Распростра-ненность 100/1000		
	Микроскопия мазка	Xpert MTB/ RIF	Микроскопия мазка	Xpert MTB/ RIF	Микроскопия мазка	Xpert MTB/ RIF	
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	0	17 (15–19)	0	34 (31–37)	0	68 (61–74)	Среднее ⊕⊕⊕○
Подлинно положительные результаты (абсолютная разница)	На 17 больше		На 34 больше		На 68 больше		
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	25	8 (7–10)	50	16 (13–20)	100	32 (26–29)	Среднее ⊕⊕⊕○
Ложноотрицательные результаты (абсолютная разница)	На 17 меньше		На 34 меньше		На 68 меньше		

БДИ – байесовский доверительный интервал.

а Результаты для чувствительности были взяты из двумерных анализов (включающих в себя как чувствительность, так и специфичность) для получения значений для подлинно положительных и ложноотрицательных результатов.

б Для оценки качества данных была использована система оценки GRADE. Качество данных было снижено на один балл вследствие непоследовательности/неточности.

Таблица 17. Характеристика данных GRADE: точность Хрет МТВ/РИГ для выявления устойчивости к рифампицину при использовании Хрет МТВ/РИГ вместо фенотипического культурального тестирования лекарственной чувствительности в качестве первичного теста

Вопрос PICO: Какова диагностическая точность Хрет МТВ/РИГ для выявления устойчивости к рифампицину при использовании Хрет МТВ/РИГ в качестве первичного теста вместо фенотипического культурального тестирования лекарственной чувствительности? Участники: взрослые с подтвержденным ТБ. Клиническая ситуация: преимущественно лаборатория промежуточного уровня и учреждения первичной медико-санитарной помощи. Искомое заболевание/состояние: устойчивости к рифампицину. Эталонный стандарт: фенотипическое культуральное тестирование лекарственной чувствительности^а. Количество исследований (количество участников), сводная чувствительность: 17 (555). Количество исследований (количество участников), сводная специфичность: 24 (2414). Сводная чувствительность: 95% (БДИ 95%, 90–97%); сводная специфичность: 98% (БДИ 95%, 97–99%)^б

Результат	Диагноз исследуемая	Факторы, которые могут снизить качество данных				Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%)		
		Косвенность	Непоследовательность	Погрешность	Систематическая ошибка, связанная с предвзвешиванием положительных результатов исследования	Качество данных	Распространенность 50/1000 ^с	Распространенность 100/1000 ^с
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ и устойчивостью к рифампицину)	Поперечный	Отсутствуют ^с	Отсутствуют ^с	Отсутствуют ^с	Не выявлены ^д	Высокое ⊕⊕⊕⊕	84 (45-49)	143 (135-146)
	Поперечный, неверно диагностирован (лица, у которых неверно диагностирован ТБ, восприимчивый к рифампицину)	Отсутствуют ^с	Отсутствуют ^с	Отсутствуют ^с	Не выявлены ^д	Высокое ⊕⊕⊕⊕	3 (2-5)	5 (8-15)
Подлинно отрицательные результаты (лица с ТБ, восприимчивым к рифампицину)	Поперечный	Отсутствуют ^с	Отсутствуют ^с	Отсутствуют ^с	Не выявлены ^д	Высокое ⊕⊕⊕⊕	19 (10-29)	17 (9-26)
	Поперечный, неверно диагностирован (лица с ТБ, восприимчивым к рифампицину)	Отсутствуют ^с	Отсутствуют ^с	Отсутствуют ^с	Не выявлены ^д	Высокое ⊕⊕⊕⊕	931 (922-941)	833 (825-842)

БДИ — байесовский доверительный интервал.

- ^а Фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности считается несовершенным эталонным стандартом, однако его использование не должно понижать показатели качества данных.
- ^б Оценка чувствительности и специфичности были определены отдельно при помощи одномерных анализов.
- ^с Оценка распространенности были предоставлены Руководящим комитетом ВОЗ. Верхний предел распространенности устойчивости к рифампицину в новых случаях оценивался на уровне 5% (50/1000 случаев), нижний предел распространенности устойчивости к рифампицину у ранее леченых пациентов оценивался на уровне 15% (150/1000 случаев).
- ^д Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. В большинстве исследований набор пациентов осуществлялся последовательно, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами, полученными при использовании теста Хрет МТВ/РИГ. Автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях.
- ^е Показатель качества данных может быть уменьшен при наличии существенных различий в расхождении тестов и в квалификации лиц, выполняющих эти тесты в рамках исследований, по сравнению с клиническими ситуациями, для которых предусмотрены данные рекомендации. В большинстве исследований (12/17; 71% для специфичности) тест Хрет МТВ/РИГ оценивался в тех клинических ситуациях, для использования в которых он был предназначен. Только в двух исследованиях оценивался тест Хрет МТВ/РИГ с картриджем G4. В 2013 году картриджи G4 были единственными из всех имеющихся типов картриджей. Существует вероятность того, что показатели теста Хрет МТВ/РИГ с использованием картриджа G4 будут другими. Несмотря на то, что в исследованиях диагностической точности не могли быть предусмотрены прямые данные о важности для пациента результатах, качество данных не снижалось.
- ^ф Оценка чувствительности и специфичности согласовывались между собой. В нескольких исследованиях предполагалось определить специфичность молекулярным методом тестирования лекарственной чувствительности, например при помощи Хрет МТВ/РИГ; использование только фенотипического тестирования лекарственной чувствительности может снизить специфичности (анализ отклонений), часто приводило к разрешению спорных случаев в пользу Хрет МТВ/РИГ, что позволяет говорить о более высокой специфичности теста Хрет МТВ/РИГ. Тем не менее несоответствия в ходе анализа могут ввести в заблуждение систематическую ошибку.
- ^г В анализ было включено одно неопубликованное исследование. Формальные оценки систематической ошибки, связанной с предвзвешиванием результатов исследования, не проводились при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку было установлено, что эти методы оказались нецелесообразными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку Хрет МТВ/РИГ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

Таблица 18. Точность Хрет МТВ/РИГ для выявления ТБ в жидкостях и тканях лимфоузлов (А. Характеристики данных; В. Краткий обзор результатов)

Вопрос РICO: Какова диагностическая точность Хрет МТВ/РИГ для выявления ТБ в жидкостях и тканях лимфоузлов при использовании Хрет МТВ/РИГ в качестве замены обычной практики?

А. Характеристики данных

Результат ^a	Дизайн исследования	Факторы, которые могут снизить качество данных				Качество данных
		Ограничения	Косвенность	Непоследовательность	Погрешность положительных результатов исследования	
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-1) ^b	Отсутствует ^c	Серьезная (-1) ^b	Серьезная (-1) ^e	Очень низкое ⊕○○○
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-1) ^b	Отсутствует ^c	Серьезная (-1) ^b	Серьезная (-1) ^e	Очень низкое ⊕○○○
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-1) ^b	Отсутствует ^c	Серьезная (-1) ^b	Серьезная (-1) ^e	Очень низкое ⊕○○○
Ложноотрицательные результаты (пациенты, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-1) ^b	Отсутствует ^c	Серьезная (-1) ^b	Серьезная (-1) ^e	Очень низкое ⊕○○○

a По каждому из результатов показатель качества данных определялся как высокий, если дизайн исследования было рандомизированное контролируемое исследование или наблюдательное исследование высокого качества (например, поперечные исследования с диагностической неопределенностью и непосредственное сравнение результатов индексного теста с эталонным стандартом), или как низкий в случае исследованной методикой “случай–контроль”. Качество данных снижалось на один пункт в случае выявления серьезного вопроса и на два пункта в случае выявления очень серьезного вопроса в связи с любым из остальных пяти факторов, которые могут снизить качество данных: ограничения, косвенность, неопределенность, погрешность или систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования.

b Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. В большинстве исследований набор пациентов осуществлялся последовательно, а результаты исследования эталонно стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами, полученными при использовании теста Хрет МТВ/РИГ. Результаты Хрет МТВ/РИГ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях. Тем не менее различные способы использования смешанного эталонного стандарта в различных исследованиях вызвали обеспокоенность в связи с возможностью внесения систематической ошибки. Качество данных было снижено на один балл.

c Большинство исследований с использованием Хрет МТВ/РИГ проводилось в медицинских центрах третьего уровня или в справочных лабораториях. Поскольку получение образцов требует инвазивной процедуры, по всей видимости, тест будет проводиться с большей тщательностью, чем рекомендовано для диагностики легочного ТБ. Таким образом, популяция исследования, вероятно, представляет собой популяцию, для которой будет проведен такой тест. Качество данных не снижалось.

d Необыкновенная неоднородность результатов могла возникнуть по причине различий в подготовке образцов и их состоянии, а также различий в плане публикации исследований (например, различная распространенность ТБ или ВИЧ). Качество данных было снижено на один балл.

e Доверительные интервалы являются широкими, что отчасти может быть вызвано необъясненной неоднородностью, как описано в сноске d, а отчасти – ошибкой калибровки из-за использования несовершенного эталонного стандарта. Качество данных было снижено на один балл.

f Были включены неопубликованные исследования. Данные не позволяют провести формальную оценку систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку эти методы оказались нецелесообразными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку Хрет МТВ/РИГ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

В. Краткий обзор результатов

Эталонный стандарт: посев

Количество исследований (количество образцов): 14 (849); в 11 исследованиях было более 10 образцов

Сводная чувствительность: 85% (ДИ 95%, 72–92%); сводная специфичность: 93% (ДИ 95%, 80–97%)

Эталонный стандарт: смешанный эталонный стандарт

Количество исследований (количество образцов): 5 (409)

Сводная чувствительность: 84% (ДИ 95%, 74–90%); сводная специфичность: 99% (ДИ 95%, 88–100%)

Результат	Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%)						Качество данных
	Распространенность 2,5%		Распространенность 5%		Распространенность 10%		
	Посев	СЭС	Посев	СЭС	Посев	СЭС	
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	21 (18–23)	21 (19–23)	43 (36–46)	42 (37–45)	85 (72–92)	84 (74–90)	Очень низкое ⊕○○○
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	907 (780–946)	965 (858–975)	884 (760–922)	941 (836–950)	837 (720–873)	891 (792–900)	Очень низкое ⊕○○○
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	68 (29–195)	10 (0–117)	67 (29–190)	10 (0–114)	63 (27–180)	9 (0–108)	Очень низкое ⊕○○○
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	4 (2–7)	3 (4–7)	8 (4–14)	8 (5–13)	15 (8–28)	16 (10–26)	Очень низкое ⊕○○○

ДИ – доверительный интервал; СЭС – смешанный эталонный стандарт.

Таблица 19. Точность Хрет МТВ/РИФ для выявления ТБ в плевральном выпоте (А. Характеристика данных; В. Краткий обзор результатов)

Вопрос РСО: Какова диагностическая точность Хрет МТВ/РИФ для выявления ТБ в плевральном выпоте при использовании Хрет МТВ/РИФ в качестве замены обычной практики?

А. Характеристика данных

Результат ^a	Факторы, которые могут снизить качество данных					Качество данных
	Дизайн исследования	Ограничения	Косвенность	Непоследовательность	Погрешность	
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Для большинства – попереchnый	Серьезная (-1) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-1) ^d	Серьезная (-1) ^e	Очень низкое ⊕○○○
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	Для большинства – попереchnый	Серьезная (-1) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-1) ^d	Серьезная (-1) ^e	Очень низкое ⊕○○○
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	Для большинства – попереchnый	Серьезная (-1) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-1) ^d	Серьезная (-1) ^e	Очень низкое ⊕○○○
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Для большинства – попереchnый	Серьезная (-1) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-1) ^d	Серьезная (-1) ^e	Очень низкое ⊕○○○

a По каждому из результатов показатель качества данных определялся как высокий, если дизайн исследования было рандомизированное контролируемое исследование или observational исследование высокого качества (например, попереchnые исследования с диагностической неопределенностью и непосредственное сравнение результатов индексного теста с эталонным стандартом), или как низкий в случае исследованной методикой “случай–контроль”. Качество данных снижалось на один пункт в случае выявления серьезного вопроса и на два пункта в случае выявления очень серьезного вопроса в связи с любым из остальных пяти факторов, которые могут снижать качество данных: ограничения, косвенность, непоследовательность, погрешность или систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования.

b Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. В большинстве исследований набор пациентов осуществлялся последовательно, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами, полученными при использовании теста Хрет МТВ/РИФ. Результаты Хрет МТВ/РИФ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях. Тем не менее различные способы использования смешанного эталонного стандарта в различных исследованиях вызвали обеспокоенность в связи с возможностью внесения систематической ошибки. Качество данных было снижено на один балл.

c Большинство исследований с использованием Хрет МТВ/РИФ проводилось в медицинских центрах третичного уровня или в справочных лабораториях. Поскольку получение образцов требует инвазивной процедуры, по всей видимости, тест будет проводиться с большей тщательностью, чем рекомендовано для диагностики легочного ТБ. Таким образом, популяция исследования, вероятно, представляет собой популяцию, для которой будет проведен такой тест. Качество данных не снижалось.

d Необъясненная неоднородность результатов могла возникнуть по причине различий в подготовке образцов и их состоянии, а также различий в плане популяции исследований (например, различная распространенность ТБ или ВИЧ). Качество данных было снижено на один балл.

e Доверительные интервалы являются широкими, что отчасти может быть вызвано необъясненной неоднородностью, как описано в сноске d, а отчасти – ошибкой калибровки из-за использования несовершенного эталонного стандарта. Качество данных было снижено на один балл.

f Были включены неопубликованные исследования. Данные не позволяют провести формальную оценку систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, поскольку эти методы оказались нецелесообразными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку Хрет МТВ/РИФ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

В. Краткий обзор результатов

Эталонный стандарт: посев

Количество исследований (количество образцов): 17 (1384); в 16 исследованиях было более 10 образцов

Сводная чувствительность: 44% (ДИ 95%, 25–65%); сводная специфичность: 98% (ДИ 95%, 95–99%)

Эталонный стандарт: смешанный эталонный стандарт

Количество исследований (количество образцов): 7 (698)

Сводная чувствительность: 17% (ДИ 95%, 8–34%); сводная специфичность: 100% (ДИ 95%, 94–100%)

Результат	Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%)						Качество данных
	Распространенность 2.5%		Распространенность 5%		Распространенность 10%		
	Посев	СЭС	Посев	СЭС	Посев	СЭС	
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	11 (6–16)	4 (2–9)	22 (13–33)	9 (4–17)	44 (25–65)	17 (8–34)	Очень низкое ⊕○○○
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	956 (926–965)	975 (917–975)	931 (903–941)	950 (893–950)	882 (855–891)	900 (846–900)	Низкое ⊕⊕○○
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	20 (10–49)	0 (0–59)	19 (10–48)	0 (0–57)	18 (9–45)	0 (0–54)	Низкое ⊕⊕○○
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	14 (9–19)	21 (17–23)	28 (18–38)	42 (33–46)	56 (35–75)	83 (66–92)	Очень низкое ⊕○○○

ДИ – доверительный интервал; СЭС – смешанный эталонный стандарт.

Таблица 20. Точность Хрет МТВ/RIF для выявления ТБ в спинномозговой жидкости (А. Характеристика данных; В. Краткий обзор результатов)

Вопрос РСО: Какова диагностическая точность Хрет МТВ/RIF для выявления ТБ в спинномозговой жидкости при использовании Хрет МТВ/RIF в качестве замены обычной практики?

А. Характеристика данных

Результат*	Факторы, которые могут снизить качество данных					Качество данных
	Дизайн исследования	Ограничения	Косвенность	Непоследовательность	Погрешность	
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-) ^c	Серьезная (-) ^c	Очень низкое ⊕○○○
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-) ^c	Серьезная (-) ^c	Низкое ⊕○○○
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-) ^c	Серьезная (-) ^c	Низкое ⊕○○○
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-) ^c	Серьезная (-) ^c	Очень низкое ⊕○○○

a По каждому из результатов показатель качества данных определялся как высокий, если дизайном исследования было рандомизированное контролируемое исследование или наблюдательное исследование высокого качества (например, поперечные исследования с диагностической неопределенностью и непосредственное сравнение результатов индекса теста с эталонным стандартом), или как низкий в случае исследований методом "случай–контроль"^b. Качество данных снижалось на один пункт в случае выявления серьезного вопроса и на два пункта в случае выявления очень серьезного вопроса в связи с любым из остальных пяти факторов, которые могут снизить качество данных: ограничения, косвенность, непоследовательность, погрешность или систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования.

b Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. В большинстве исследований набор пашентов осуществлялся последовательно, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами, полученными при использовании теста Хрет МТВ/RIF. Результаты Хрет МТВ/RIF автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях. Тем не менее различные способы использования смешанного эталонного стандарта в различных исследованиях вызвали обеспокоенность в связи с возможностью внесения систематической ошибки. Качество данных было снижено на один балл.

c Большинство исследований с использованием Хрет МТВ/RIF проводилось в медицинских центрах третичного уровня или в справочных лабораториях. Поскольку получение образцов требует инвазивной процедуры, во всей видимости, тест будет проводиться с большей тщательностью, чем рекомендовано для диагностики легочного ТБ. Таким образом, популяция исследования, вероятно, представляет собой популяцию, для которой будет проведен такой тест. Качество данных не снижалось.

d Необъяснимая неоднородность результатов могла возникнуть по причине различий в подготовке образцов и их состоянии, а также различий в плане публикации исследований (например, разная распространенность ТБ или ВИЧ). Качество данных было снижено на один балл.

e Доверительные интервалы являются широкими, что отчасти может быть вызвано необъясненной неоднородностью, как описано в сноске d, а отчасти – ошибкой калибровки из-за использования несовершенного эталонного стандарта. Качество данных было снижено на один балл.

f Были включены необубликованные исследования. Данные не позволяют провести формальную оценку систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку эти методы оказались нецелесообразными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку Хрет МТВ/RIF является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

В. Краткий обзор результатов

Эталонный стандарт: посев

Количество исследований (количество образцов): 16 (709); в 13 исследованиях было более 10 образцов

Сводная чувствительность: 80% (ДИ 95%, 62–90%); сводная специфичность: 99% (ДИ 95%, 96–100%)

Эталонный стандарт: смешанный эталонный стандарт

Количество исследований (количество образцов): 7 (698)

Сводная чувствительность: 56% (ДИ 95%, 44–66%); сводная специфичность: 99% (ДИ 95%, 95–100%)

Результат	Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%)						Качество данных
	Распространенность 2,5%		Распространенность 5%		Распространенность 10%		
	Посев	СЭС	Посев	СЭС	Посев	СЭС	
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	20 (16–23)	14 (11–17)	40 (31–45)	28 (22–33)	80 (62–90)	56 (44–66)	Очень низкое ⊕○○○
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	965 (936–975)	965 (926–975)	941 (912–950)	941 (903–950)	891 (864–900)	891 (855–900)	Низкое ⊕⊕○○
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	10 (0–39)	10 (0–49)	10 (0–38)	10 (0–48)	9 (0–36)	9 (0–45)	Низкое ⊕⊕○○
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	5 (3–10)	9 (11–14)	10 (5–19)	22 (17–28)	20 (10–38)	56 (44–66)	Очень низкое ⊕○○○

ДИ – доверительный интервал; СЭС – смешанный эталонный стандарт.

Таблица 21. Характеристика данных GRADE: точность Хрет МТВ/РИГ для выявления ТБ в желудочном соке
 Вопрос PICO: Какова диагностическая точность Хрет МТВ/РИГ для выявления ТБ в желудочном соке при использовании Хрет МТВ/РИГ в качестве замены обычной практики?
 Эталонный стандарт: посев. Количество исследований (количество образцов): 12 (1258); в 8 исследованиях было более 10 образцов
 Сводная чувствительность: 84% (ДИ 95%, 66–93%); сводная специфичность: 98% (ДИ 95%, 92–100%)

Результат ^a	Лиганд исследования	Факторы, которые могут снизить качество данных				Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДН 95%)				
		Ограничения	Косвенность	Непоследовательность	Погрешность	Систематическая ошибка, связанная с предоптимальной публикацией положительных результатов исследования	Качество данных	Распространенность 2,5%	Распространенность 5%	Распространенность 10%
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-1) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-1) ^d	Серьезная (-1) ^e	Не выявлена ^f	Очень низкое ⊕○○○	21 (17-23)	42 (33-47)	84 (66-93)
	Для большинства – поперечный	Серьезная (-1) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-1) ^d	Серьезная (-1) ^e	Не выявлена ^f	Очень низкое ⊕○○○	956 (897-975)	931 (874-950)	882 (828-900)
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-1) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-1) ^d	Серьезная (-1) ^e	Не выявлена ^f	Очень низкое ⊕○○○	20 (0-78)	19 (0-76)	18 (0-72)
	Для большинства – поперечный	Серьезная (-1) ^b	Отсутствуют ^c	Серьезная (-1) ^d	Серьезная (-1) ^e	Не выявлена ^f	Очень низкое ⊕○○○	4 (2-9)	8 (4-17)	16 (7-34)

а По каждому из результатов показатель качества данных определялся как высокий, если дизайн исследования было рандомизированное контролируемое исследование или обзорное исследование высокого качества (например, поперечные исследования с диагностической неопределенностью и непосредственное сравнение результатов индекса теста с эталонным стандартом), или как низкий в случае исследований методом "случай-контроль". Качество данных снижалось на один пункт в случае выявления серьезного вопроса и на два пункта в случае выявления очень серьезного вопроса в связи с любым из остальных пяти факторов, которые могут снизить качество данных: ограничения, косвенность, неопределенность, погрешность или систематическая ошибка, связанная с предоптимальной публикацией положительных результатов исследования.

б Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. В большинстве исследований лабораторий набор пациентов осуществлялся последовательно, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами, полученными при использовании теста Хрет МТВ/РИГ. Результаты Хрет МТВ/РИГ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях. Тем не менее различные способы использования смешанного эталонного стандарта в различных исследованиях вызвали обеспокоенность в связи с возможностью внесения систематической ошибки. Качество данных было снижено на один балл.

с Большинство исследований с использованием Хрет МТВ/РИГ проводилось в медицинских центрах третичного уровня или в спаренных лабораториях. Поскольку получение образцов требует инвазивной процедуры, по всей видимости, тест будет проводиться с большей тщательностью, чем рекомендовано для диагностики легочного ТБ. Таким образом, популяция исследования, вероятно, представляет собой популяцию, для которой будет проведен такой тест. Качество данных не снижалось.

д Неопределенная неоднородность результатов могла возникнуть по причине различий в подготовке образцов и их состоянии, а также различий в плане популяции исследований (например, различная распространенность ТБ или ВИЧ). Качество данных было снижено на один балл.

е Доверительные интервалы являются широкими, что отчасти может быть вызвано необъясненной неоднородностью, как описано в сноске д, а отчасти – ошибкой калибровки из-за использования несовершенного эталонного стандарта. Качество данных было снижено на один балл.

г Были включены неопубликованные исследования. Данные не позволяют провести формальную оценку систематической ошибки, связанной с предоптимальной публикацией положительных результатов исследования, при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку эти методы оказались нецелесообразными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предоптимальной публикацией положительных результатов исследований, считалась минимальной, поскольку Хрет МТВ/РИГ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

Таблица 22. Характеристика данных GRADE: точность Хрет МТВ/РИГ для выявления ТБ в образцах тканей
 Вопрос PICO: Какова диагностическая точность Хрет МТВ/РИГ для выявления ТБ в образцах тканей при использовании Хрет МТВ/РИГ в качестве замены вместо обычной практики?

Эталонный стандарт: посев. Количество исследований (количество образцов): 12 (699); в 10 исследованиях было более 10 образцов
 Сводная чувствительность: 81% (ДИ 95%, 68–90%); сводная специфичность: 98% (ДИ 95%, 87–100%)

Результат*	Диагноз исследованная	Факторы, которые могут снизить качество данных				Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДН 95%)			
		Отражения	Косвенность	Непоследовательность	Потребность в систематической ошибке, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Качество данных	Распространенность 2,5%	Распространенность 5%	Распространенность 10%
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-) ^б	Отсутствуют ^г	Серьезная (-) ^д	Не выявлена ^е	Очень низкое ⊕○○○	20 (17-23)	41 (34-45)	81 (68-90)
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-) ^б	Отсутствуют ^г	Серьезная (-) ^д	Не выявлена ^е	Очень низкое ⊕○○○	956 (848-975)	931 (827-950)	882 (783-900)
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-) ^б	Отсутствуют ^г	Серьезная (-) ^д	Не выявлена ^е	Очень низкое ⊕○○○	20 (0-127)	19 (0-124)	18 (0-117)
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Для большинства – поперечный	Серьезная (-) ^б	Отсутствуют ^г	Серьезная (-) ^д	Не выявлена ^е	Очень низкое ⊕○○○	5 (3-8)	10 (5-16)	19 (10-32)

ДИ – доверительный интервал.

^а По каждому из результатов показатель качества данных определялся как высокий, если дизайном исследования было рандомизированное контролируемое исследование или наблюдательное исследование высокого качества (например, поперечные исследования с диагностической неопределенностью и непосредственное сравнение результатов индексного теста с эталонным стандартом), или как низкий в случае исследований методом “случай-контроль”. Качество данных снижалось на один пункт в случае выявления серьезного вопроса и на два пункта в случае выявления очень серьезного вопроса в связи с остальными пяти факторами, которые могут снижать качество данных: ограничения, косвенность, непоследовательность, погрешность или систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования.

^б Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. В большинстве исследований набор пациентов осуществлялся постфактум, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами, полученными при использовании теста Хрет МТВ/РИГ. Результаты Хрет МТВ/РИГ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях. Тем не менее различные способы использования смешанного эталонного стандарта в различных исследованиях вызвали обеспокоенность в связи с возможностью внесения систематической ошибки. Качество данных было снижено на один балл.

^с Большинство исследований с использованием Хрет МТВ/РИГ проводилось в местных центрах третичного уровня или в спаренных лабораториях. Поскольку получение образцов требует инвазивной процедуры, по всей видимости, тест будет проводиться с большей тщательностью, чем рекомендовалось для диагностики легочного ТБ. Таким образом, получая исследования, вероятно, представляется собой популяцию, для которой будет проведен такой тест. Качество данных не снижалось.

^д Необъясненная неоднородность результатов могла возникнуть по причине различий в подготовке образцов и их состоянии, а также различий в планировании исследований (например, различная распространенность ТБ или ВИЧ). Качество данных было снижено на один балл.

^е Доверительные интервалы являются широкими, что отчасти может быть вызвано несбалансированной неоднородностью, как описано в сноске ^д, а отчасти – ошибкой калибровки из-за использования несовершенного эталонного стандарта. Качество данных было снижено на один балл.

^г Были включены неупубликованные исследования. Данные не позволяют провести формальную оценку систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку эти методы оказались неадекватными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований, считается минимальной, поскольку Хрет МТВ/РИГ является новым тестом, который подтверждается тщательному изучению и проверке.

Таблица 23. Характеристика данных GRADE: точность Хрет МТВ/РИГ для выявления устойчивости к рифампицину на основе переспираторных образцов
 Вопрос PICO: Какова диагностическая точность Хрет МТВ/РИГ для выявления устойчивости к рифампицину на основе переспираторных образцов при использовании Хрет МТВ/РИГ в качестве первичного теста вместо фенотипического культурального тестирования лекарственных чувствительности?
 Количество исследований (количество образцов): 13 (566)

Результат ^а	Дизайн исследования	Факторы, которые могут снизить качество данных			Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Качество данных
		Ограничения	Косвенность	Непоследовательность		
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ, устойчивым к рифампицину)	Для большинства – попережный	Отсутствуют ^с	Серьезная (-1) ^у	Серьезная (-1) ^у	Серьезная (-1) ^у	Очень низкое ⊕○○○
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ, устойчивого к рифампицину)	Для большинства – попережный	Отсутствуют ^с	Серьезная (-1) ^у	Серьезная (-1) ^у	Серьезная (-1) ^у	Низкое ⊕○○○
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ, устойчивого к рифампицину)	Для большинства – попережный	Отсутствуют ^с	Серьезная (-1) ^у	Серьезная (-1) ^у	Серьезная (-1) ^у	Низкое ⊕○○○
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ, устойчивого к рифампицину)	Для большинства – попережный	Отсутствуют ^с	Серьезная (-1) ^у	Серьезная (-1) ^у	Серьезная (-1) ^у	Очень низкое ⊕○○○

^а Принимая во внимание ограниченный объем данных, итоговая оценка не рассчитывалась. В 6 исследованиях сообщалось о чувствительности 100% (34 случая устойчивости к рифампицину), в 1 исследовании чувствительность была 50% (2 случая устойчивости к рифампицину), в 1 исследовании чувствительность была 0%.

^б По каждому из результатов показатель качества данных определялся как высокий, если дизайном исследования было рандомизированное контролируемое исследование или обзорное исследование высокого качества (например, попережные исследования с диагностической неопределенностью и непосредственное сравнение результатов индекса теста с эталонным стандартом), или как низкий в случае исследований методом "случай–контроль". Качество данных снижалось на один пункт в случае выявления серьезного вопроса и на два пункта в случае выявления очень серьезного вопроса в связи с любым из остальных пяти факторов, которые могут снизить качество данных: ограничения, косвенность, непоследовательность, погрешность или систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования.

^в Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. В большинстве исследований набор пациентов осуществлялся последовательно, а результаты исследования эталонного стандарта оценивались слепым методом по сравнению с результатами, полученными при использовании теста Хрет МТВ/РИГ. Результаты Хрет МТВ/РИГ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях. Во всех исследованиях использовалось фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности в качестве эталонного стандарта. Качество данных не снижалось. Тем не менее существует мнение, что фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности не является идеальным эталонным стандартом для выявления устойчивости к рифампицину, поскольку данные секвенирования указывают на то, что Хрет МТВ/РИГ может правильно диагностировать устойчивость, которая не идентифицируется при помощи фенотипического тестирования лекарственной чувствительности. Во всех исследованиях, включенных в данный анализ, было выявлено 6 ложноположительных результатов при помощи теста Хрет МТВ/РИГ. Пять из этих образцов были подтверждены секвенированием, в результате чего было установлено, что в 4 образцах из 5 присутствовала мутация в кодоне 533.

^г Большинство исследований с использованием Хрет МТВ/РИГ проводилось в мелких городских центрах третичного уровня или в справочных лабораториях. Поскольку получение образцов требует инвазивной процедуры, по всей видимости, тест будет проводиться с большей тщательностью, чем рекомендовано для диагностики легочного ТБ. Таким образом, популяция исследования, вероятно, представлял собой популяцию, для которой будет проведен такой тест. Качество данных не снижалось.

^д Необыкновенная неоднородность результатов могла возникнуть по причине различий в типах образцов, использованных для проведения теста, и в подготовке образцов. Качество данных было снижено на один балл.

^е Было недостаточно данных для получения итоговой оценки устойчивости к рифампицину. Результаты отдельных исследований варьировались в широких пределах; следовательно, качество данных было снижено на один балл.

^ж Неопубликованные исследования не были включены в оценку использования Хрет МТВ/РИГ для выявления устойчивости к рифампицину, данные о тестировании лекарственной чувствительности были собраны в ряде исследований не в полном объеме. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований, считалась минимальной, поскольку Хрет МТВ/РИГ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

С. Краткий обзор результатов

Результат	Хрет МТВ/РИГ с использованием образцов откашливаемой или индуцированной мокроты				Хрет МТВ/РИГ с использованием образцов, полученных после промывания желудка, или аспирата			
	Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%) ^а		Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%) ^а		Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%) ^а		Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%) ^а	
	Распространенность 10/1000 ^б	Распространенность 50/1000 ^б	Распространенность 100/1000 ^б	Качество данных	Распространенность 10/1000 ^б	Распространенность 50/1000 ^б	Распространенность 100/1000 ^б	Качество данных
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	7 (5-8)	33 (26-39)	66 (52-77)	Низкое ⊕⊕○○	7 (5-8)	33 (26-41)	66 (51-81)	Низкое ⊕⊕○○
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	3 (2-5)	17 (12-24)	34 (23-48)	Низкое ⊕⊕○○	3 (2-5)	17 (10-25)	34 (19-49)	Низкое ⊕⊕○○
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	20 (10-40)	19 (10-38)	18 (9-36)	Очень низкое ⊕○○○	20 (10-40)	19 (10-38)	18 (9-36)	Среднее ⊕⊕⊕○
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	970 (950-980)	931 (912-941)	882 (864-891)	Очень низкое ⊕○○○	970 (950-980)	931 (912-941)	882 (864-891)	Среднее ⊕⊕⊕○

БДИ — байесовский доверительный интервал.

а Ожидаемое количество результатов теста Хрет МТВ/РИГ было основано на оценках чувствительности и специфичности, рассчитанных на основе сравнения с посевом для различной распространенности ТБ.

б Оценки распространенности ТБ были предоставлены Руководящим комитетом ВОЗ.

В. Краткий обзор результатов

Результат	Хрелт МТВ/РИГ с использованием образцов откашливаемой или индуцированной мокроты		Хрелт МТВ/РИГ с использованием образцов, полученных после промывания желудка или аспирации	
	Количество результатов для которых был применен тест (БДИ 95%) ^а Распространенность 100/1000 ^б	Качество данных	Количество результатов для которых был применен тест (БДИ 95%) ^а Распространенность 100/1000 ^б	Качество данных
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	0 (0-1)	Низкое ⊕⊕○○	4 (1-8)	Очень низкое ⊕○○○
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	10 (9-10)	Низкое ⊕⊕○○	21 (17-24)	Очень низкое ⊕○○○
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	0 (1-10)	Среднее ⊕⊕⊕○	10 (0-39)	Среднее ⊕⊕⊕○
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	0 (0-1)	Среднее ⊕⊕⊕○	965 (936-975)	Среднее ⊕⊕⊕○
	2 (1-6)	Среднее ⊕⊕⊕○	8 (3-16)	Среднее ⊕⊕⊕○
	48 (44-50)	Среднее ⊕⊕⊕○	43 (35-48)	Среднее ⊕⊕⊕○
	0 (0-10)	Среднее ⊕⊕⊕○	10 (0-38)	Среднее ⊕⊕⊕○
	2 (1-6)	Среднее ⊕⊕⊕○	941 (912-950)	Среднее ⊕⊕⊕○
	4 (1-12)	Среднее ⊕⊕⊕○	891 (864-900)	Среднее ⊕⊕⊕○
	4 (1-12)	Среднее ⊕⊕⊕○	15 (5-31)	Среднее ⊕⊕⊕○
	96 (88-99)	Среднее ⊕⊕⊕○	85 (69-95)	Среднее ⊕⊕⊕○

БДИ — байесовский доверительный интервал.

^а Ожидаемое количество результатов теста Хрелт МТВ/РИГ было основано на оценках чувствительности и специфичности, рассчитанных на основе сравнения с посевом для различной распространенности ТБ.

^б Оценки распространенности ТБ были предоставлены Руководящим комитетом ВОЗ.

Таблица 26. Характеристика данных GRADE: точность Хрепт МТВ/РИГ для выявления ТБ у детей после получения отрицательного результата микроскопии мазка (А. Характеристика данных; В. Краткий обзор результатов; С. Дополнительный прирост по результатам использования Хрепт МТВ/РИГ по сравнению с микроскопией)

Вопрос PICO: Какова диагностическая точность Хрепт МТВ/РИГ для выявления ТБ у детей при использовании Хрепт МТВ/РИГ в качестве дополнительного теста после получения отрицательного результата микроскопии мазка мокроты?

А. Характеристика данных

Участники: дети в возрасте 0–15 лет с отрицательным мазком и с подозрением на наличие ТБ. Клиническая ситуация: преимущественно лечебно-диагностические центры третичного уровня и университетские больницы. Искомое заболевание/состояние: легочный ТБ. Эталонное исследование: плотная среда или жидкая среда
 Откашливаемая и индурцируемая мокрота, комбинированные результаты. Количество исследований (участников): 7 (1008). Сводная чувствительность: 44% (БДИ 95%, 41–69%); сводная специфичность: 98% (БДИ 95%, 96–99%)
 Образцы, полученные после промывания желудка, или аспират. Количество исследований (участников): 6 (1204). Сводная чувствительность: 62% (БДИ 95%, 44–80%); сводная специфичность: 99% (БДИ 95%, 97–99%)

Результат	Дизайн исследования	Факторы, которые могут снизить качество данных			Качество данных	
		Ограничения	Косвенность	Неисследованность		Потрешность
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^а	Серьезная (–1) ^б	Серьезная (–1) ^в	Откашливаемая или индурцируемая мокрота: отсутствует ^г Образцы, полученные после промывания желудка, или аспират: серьезная (–1) ^д	Не выявлена ^а Откашливаемая или индурцируемая мокрота: Низкое ⊕⊕○○ Образцы, полученные после промывания желудка, или аспират: очень низкое ⊕○○○○
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^а	Серьезная (–1) ^б	Серьезная (–1) ^в	Откашливаемая или индурцируемая мокрота: отсутствует ^д Образцы, полученные после промывания желудка, или аспират: серьезная (–1) ^д	Откашливаемая или индурцируемая мокрота: низкое ⊕⊕○○ Образцы, полученные после промывания желудка, или аспират: очень низкое ⊕○○○○
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^а	Серьезная (–1) ^б	Отсутствуют ^г	Отсутствуют ^д	Не выявлена ^а Среднее ⊕⊕⊕○○
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^а	Серьезная (–1) ^б	Отсутствуют ^г	Отсутствуют ^д	Не выявлена ^а Среднее ⊕⊕⊕○○

БДИ – байесовский доверительный интервал.

а Для оценки риска систематической ошибки во всех 11 исследованиях, включенных в оценку, использовали систему оценки QUADAS-2 (7 когорт с образцами откашливаемой или индурцируемой мокроты; 4 когорты с образцами, полученными после промывания желудка или аспирации). В большинстве исследований набор пациентов осуществлялся последовательно. Результаты Хрепт МТВ/РИГ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях. Исключение включенных в исследование пациентов из анализа было подробно разъяснено в большинстве исследований; тем не менее в одно исследование (Bates 2013), в котором использовались образцы, полученные после промывания желудка или аспирации, было включено определенное количество детей, которым уже начали лечение от ТБ (77 из 1037 образцов откашливаемой или индурцируемой мокроты, а также образцов, полученных после промывания желудка или аспирации); у 66 из таких детей были отрицательные результаты посева, и эти дети были исключены из анализа; у 11 детей были положительные результаты

посева, и эти дети были включены. Кроме того, следующие важные соображения не были учтены при принятии решений об ограничениях исследований: посев не является идеальным эталонным образцом. У детей чувствительность посева варьируется от 20 до 70% в зависимости от таких факторов, как степень тяжести заболевания, возраст ребенка, использованный метод посева и тип образца. Для повышения качества диагностики 2 из 11 исследований (в этих двух исследованиях использовались образцы, полученные после промывания желудка или аспирации) были проведены с использованием минимум двух посевов для каждого ребенка, однако в некоторых исследованиях проводилось по 6 посевов на каждого ребенка. Чувствительность теста Хрет МТВ/РИГ может зависеть от точности при сравнении с посевом в качестве эталонного стандарта. Качество данных не снижалось.

Все исследования были проведены в соответствии с повышенными стандартами, т. е. в условиях лечебно-диагностических центров высокого уровня и университетских больниц. В 8 исследованиях были включены только стационарные пациенты, в 2 исследованиях были включены стационарные и амбулаторные пациенты.

В 2 исследованиях тест был проведен с использованием образцов откашливаемой или индуцированной мокроты, в 1 исследовании тест был проведен с использованием образцов, полученных после промывания желудка или аспирации). В подавляющем большинстве случаев отсылка к лабораториям исследования и содержащим незначительному количеству информации (в них тест был проведен с использованием образцов, полученных после промывания желудка или аспирации). В подавляющем большинстве случаев пациенты страдают более тяжелыми формами заболеваний и характеризуются высокой вероятностью положительного результата посева, такие пациенты относятся к той группе, которая может получить пользу от применения Хрет МТВ/РИГ. У амбулаторных пациентов могут быть иные результаты — эти пациенты страдают менее тяжелой формой заболевания и, соответственно, характеризуются меньшей вероятностью положительных результатов посева. Амбулаторные пациенты не представлены в исследованиях, включенных в данный обзор. Только в одно исследование (Rachon 2012, с использованием образцов откашливаемой мокроты) была включена более широкая группа пациентов, детского возраста: около 20% детей с положительным на наличие ТБ было выявлено в ходе отслеживания контактов больных. В одном неубедительном исследовании (Shah) принимали участие дети с острой неспецифической пневмонией, у которых наблюдался кашель в течение более 2 недель или у которых была пневмония по результатам рентгеновского обследования органов грудной клетки, либо у которых наблюдались оба эти состояния; ТБ был одним из диагнозов. Чувствительность большинства исследований, проведенных в условиях лечебно-диагностических центров высокого уровня, выявляла серьезное беспорядочное. Качество данных было снижено на один балл.

СНи в одном из исследований непосредственно не затрагивался вопрос несоответствия последовательности проведения предварительного тестирования при помощи микроскопии с последующим проведением теста Хрет МТВ/РИГ. В пяти исследованиях и для разных образцов оценки чувствительности были разными и находились в пределах от 36 до 86% для образцов откашливаемой мокроты и от 43 до 70% — для образцов индуцированной мокроты и от 40 до 100% — для образцов, полученных после промывания желудка или аспирации. Недостаточность нельзя было объяснить, по этой причине качество данных было снижено на один балл. В оценках специфичности не было выявлено серьезной неточности: оценки варьировались от 95 до 100%. Никаких проблем в плане специфичности обнаружено не было.

д.У своей оценки чувствительности для образцов откашливаемой или индуцированной мокроты был широкий доверительный интервал 95% (более ±10% от точечной оценки). Проблема с образцами откашливаемой или индуцированной мокроты была серьезной, проблема с образцами, полученными после промывания желудка или аспирации, была очень серьезной. Качество данных больше не снижалось с учетом понижения показателя последовательности. Никаких проблем в плане специфичности обнаружено не было.

е.Были включены 2 неубедительных исследования. Данные, включенные в обзор, не позволяют провести формальную оценку систематической ошибки, связанной с предположительной точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предположительной точностью, как вероисправный график или регрессионное тестирование, поскольку эти методы оказались нецелесообразными в исследованиях, диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предположительной точностью положительных результатов исследования, сигналы минимальной, поскольку Хрет МТВ/РИГ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

В. Краткий обзор результатов

Результат	Хрет МТВ/РИГ с использованием образцов откашливаемой или индуцированной мокроты				Хрет МТВ/РИГ с использованием образцов, полученных после промывания желудка или аспирации			
	Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДН 95%) ^а		Качество данных		Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДН 95%) ^а		Качество данных	
	Распространенность 10/1000 ^б	Распространенность 50/1000 ^б	Распространенность 10/1000 ^б	Распространенность 50/1000 ^б	Распространенность 10/1000 ^б	Распространенность 50/1000 ^б	Распространенность 100/1000 ^б	Распространенность 100/1000 ^б
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	6 (4-7)	28 (21-35)	55 (41-69)	Низкое ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	6 (4-8)	31 (22-40)	62 (44-80)	Очень низкое ⊕ ⊕ ⊕ ⊕
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	5 (3-6)	23 (16-30)	45 (31-59)	Низкое ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	4 (2-6)	19 (10-28)	38 (20-56)	Очень низкое ⊕ ⊕ ⊕ ⊕
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	20 (10-40)	19 (10-38)	18 (9-36)	Среднее ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	10 (10-30)	10 (10-29)	9 (9-27)	Среднее ⊕ ⊕ ⊕ ⊕
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	970 (950-980)	931 (912-941)	882 (864-891)	Среднее ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	980 (960-941)	941 (922-941)	891 (873-891)	Среднее ⊕ ⊕ ⊕ ⊕

БДН — байесовский доверительный интервал.

а Ожидаемое количество результатов теста Хрет МТВ/РИГ было основано на оценках чувствительности и специфичности, рассчитанных на основе сравнения с посевом для различной распространенности ТБ.

б Оценки распространенности ТБ были предоставлены Руководящим комитетом ВОЗ.

С. Каков дополнительный прирост по результатам Xpert MTB/RIF по сравнению с микроскопией мазка у детей с ТБ с отрицательным мазком и положительным посевом?

Результат	Количество результатов на 1000 детей с отрицательным мазком и положительным посевом, для которых был применен тест (БДИ 95%)						Качество данных
	Распространенность 10/1000		Распространенность 50/1000		Распространенность 100/1000		
	Микроскопия мазка	Xpert MTB/RIF	Микроскопия мазка	Xpert MTB/RIF	Микроскопия мазка	Xpert MTB/RIF	
Образцы откашливаемой или индуцированной мокроты							
Подлинно положительные результаты (пациенты с ТБ)	0	6 (4–7)	0	28 (21–35)	0	55 (41–69)	Низкое ⊕⊕○○
Подлинно положительные результаты (абсолютная разница)	На 6 больше		На 28 больше		На 55 больше		
Ложноотрицательные результаты (пациенты, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	10	5 (3–6)	50	23 (16–30)	100	45 (31–59)	Низкое ⊕⊕○○
Ложноотрицательные результаты (абсолютная разница)	На 5 меньше		На 27 меньше		На 55 меньше		
Образцы, полученные после промывания желудка или аспирации							
Подлинно положительные результаты (пациенты с ТБ)	0	6 (4–8)	0	31 (22–40)	0	62 (44–80)	Низкое ⊕⊕○○
Подлинно положительные результаты (абсолютная разница)	На 6 больше		На 31 больше		На 62 больше		
Ложноотрицательные результаты (пациенты, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	10	4 (2–6)	50	19 (10–28)	100	38 (20–56)	Низкое ⊕⊕○○
Ложноотрицательные результаты (абсолютная разница)	На 6 меньше		На 31 меньше		На 62 меньше		

БДИ – байесовский доверительный интервал.

Таблица 27. Прирост показателей при использовании Xpert MTB/RIF по сравнению с микроскопией мазка у детей с ТБ, подтвержденным посевом (А. Откашливаемая и индуцированная мокрота; В. Образцы, полученные после промывания желудка, или аспират) Вопрос PICO: Каков прирост показателей при использовании Xpert MTB/RIF по сравнению с микроскопией мазка у детей с ТБ, подтвержденным посевом?

А. Откашливаемая и индуцированная мокрота

Участники: дети в возрасте 0–15 лет с ТБ, подтвержденным посевом

Клиническая ситуация: преимущественно лечебно-диагностические центры третичного уровня и университетские больницы

Искомое заболевание/состояние: легочный ТБ

Эталонный стандарт: плотная среда или жидкая среда

Количество исследований (количество участников): 10 (1546)а

Микроскопия: Сводная чувствительность: 29% (БДИ 95%, 16–42%); сводная специфичность: 100% (БДИ 95%, 99–100%)

Xpert MTB/RIF: Сводная чувствительность: 66% (БДИ 95%, 52–77%); сводная специфичность: 98% (БДИ 95%, 96–99%)

Результат	Количество результатов на 1000 детей с положительным посевом, для которых был применен тест (БДИ 95%) ^а						Качество данных
	Распространенность 10/1000		Распространенность 50/1000		Распространенность 100/1000		
	Микроскопия мазка	Xpert MTB/RIF	Микроскопия мазка	Xpert MTB/RIF	Микроскопия мазка	Xpert MTB/RIF	
Подлинно положительные результаты (пациенты с ТБ)	3 (2–4)	7 (5–8)	15 (8–21)	33 (26–39)	29 (16–42)	66 (52–77)	Низкое ⊕⊕○○
Подлинно положительные результаты (абсолютная разница)	На 4 больше		На 18 больше		На 37 больше		
Ложноотрицательные результаты (пациенты, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	7 (6–8)	3 (2–5)	36 (29–42)	17 (12–24)	71 (58–84)	34 (23–48)	Низкое ⊕⊕○○
Ложноотрицательные результаты (абсолютная разница)	На 4 меньше		На 19 меньше		На 37 меньше		

БДИ – байесовский доверительный интервал.

а Те же исследования, которые описаны в таблице 24 А. В исследовании Rachow 2012 сообщалось о тестировании одной когорты на основе откашливаемой мокроты и второй когорты на основе индуцированной мокроты; эти когорты учтены как два различных исследования.

В. Образцы, полученные после промывания желудка, или аспират

Количество исследований (количество участников): 7 (1319)

Микроскопия: Сводная чувствительность: 11% (БДИ 95%, 12–35%); сводная специфичность: 99% (БДИ 95%, 97–100%)

Xpert MTB/RIF: Сводная чувствительность: 66% (БДИ 95%, 51–81%); сводная специфичность: 98% (БДИ 95%, 96–99%)

Результат	Количество результатов на 1000 детей с положительным посевом, для которых был применен тест (БДИ 95%)						Качество данных
	Распространенность 10/1000		Распространенность 50/1000		Распространенность 100/1000		
	Микроскопия мазка	Xpert MTB/RIF	Микроскопия мазка	Xpert MTB/RIF	Микроскопия мазка	Xpert MTB/RIF	
Подлинно положительные результаты (пациенты с ТБ)	2 (1–4)	7 (5–8)	11 (6–18)	33 (26–41)	22 (12–35)	66 (51–81)	Низкое ⊕⊕○○
Подлинно положительные результаты (абсолютная разница)	На 5 больше		На 22 больше		На 44 больше		
Ложноотрицательные результаты (пациенты, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	8 (7–9)	3 (2–5)	39 (33–44)	17 (10–25)	78 (65–88)	34 (19–49)	Низкое ⊕⊕○○
Ложноотрицательные результаты (абсолютная разница)	На 5 меньше		На 22 меньше		На 44 меньше		

БДИ – байесовский доверительный интервал.

Таблица 28. Характеристика данных GRADE: точность Хрепт МТВ/РИФ для выявления устойчивости к рифампицину на основе респираторных образцов, полученных у детей

Вопрос РСО: Какова диагностическая точность теста Хрепт МТВ/РИФ для выявления устойчивости к рифампицину на основе респираторных образцов, полученных у детей?

Участники: дети в возрасте 0–15 лет с подозрением на наличие ТБ или ТБ с множественной лекарственной устойчивостью

Клиническая ситуация: преимущественно лечебно-диагностические центры третичного уровня и университетские больницы

Исковое заболевание/состояние: устойчивость к рифампицину

Эталонное исследование: посев и фенотипическое культуральное тестирование лекарственной чувствительности (1 исследование) или анализ GeneType MTBDRplus (Main Lifescience) (2 исследования)

Количество исследований (количество участников): 3 (176)

Сводная чувствительность: 86% (БДИ 95%, 53–98%); сводная специфичность: 98% (БДИ 95%, 94–100%)

Результат	Дизайн исследования	Факторы, которые могут снизить качество данных					Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%)		
		Ограничения	Косвенность	Непоследовательность	Погрешность	Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования		Качество данных	Распространенность
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют ^c	Очень серьезная (-2) ^d	Не выявлена ^e	43 (27-49)	Низкое ⊕⊕○○	129 (80-147)
Ложноотрицательные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют ^c	Очень серьезная (-2) ^d	Не выявлена ^e	7 (1-24)	Низкое ⊕⊕○○	21 (3-71)
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют ^c	Отсутствуют ^e	Не выявлена ^e	19 (0-57)	Высокое ⊕⊕⊕⊕	17 (0-51)
Подлинно отрицательные результаты (лица без ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Отсутствуют ^c	Отсутствуют ^e	Не выявлена ^e	931 (893-950)	Высокое ⊕⊕⊕⊕	833 (799-850)

БДИ – байесовский доверительный интервал; ТЛЦ – тестирование лекарственной чувствительности.

а Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. Во всех 3 исследованиях набор пациентов осуществлялся последовательно. Результаты Хрепт МТВ/РИФ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях. Никаких проблем с риском систематической ошибки не было.

б Показатель качества данных может быть уменьшен при наличии существенных различий в рассмотренных тестах и популяциях, а также в квалификации лиц, использующих эти тесты в рамках исследований, по сравнению с клиническими ситуациями, для которых предусмотрены данные рекомендации. Все исследования были проведены в лечебно-диагностических центрах третичного уровня или университетских больницах, а все дети, включенные в исследование, были пациентами стационара.

в В 3 исследованиях оценки чувствительности составили 67, 83 и 100%, что указывает на определенную неоднородность. Доверительные интервалы 95% были широкими и перекрывались. Оценки специфичности не выявили серьезной неоднородности: точечные оценки варьировались от 94 до 100%. Никаких проблем в плане специфичности не было.

г В целом в обзор было включено только 3 исследования с участием 176 детей; 121 ребенок был набран в одно исследование. Доверительный интервал для чувствительности был широким (пересечение ±20%). Такие данные вызывают очень серьезное беспокойство. Качество данных было снижено на один балл. Никаких проблем в плане специфичности не было.

е В обзор было включено одно непубликованное исследование. Несколько дополнительных исследований еще продолжались, однако данные не были доступны для анализа. Данные, включенные в обзор, не позволяют провести формальную оценку систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований, при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку эти методы оказались нецелесообразными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку Хрепт МТВ/РИФ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

Таблица 29. Характеристика данных GRADE: точность Хрет МТВ/РИГ для выявления ТБ периферических лимфоузлов у детей

Вопрос PICO: Какова диагностическая точность Хрет МТВ/РИГ для выявления ТБ периферических лимфоузлов у детей при использовании Хрет МТВ/РИГ в качестве замены обычной практики?

Участники: дети в возрасте 0–15 лет с подозрением на наличие ТБ периферических лимфоузлов. Клиническая ситуация: преимущественно лечебно-диагностические центры третичного уровня и университетские больницы. Искомое заболевание/состояние: ТБ периферических лимфоузлов. Эталонное исследование: посев твердых или жидких сред на основе образцов, полученных посредством биопсии или тонкоигольной аспирационной биопсии. Количество исследований (количество участников): 3 (172). Сводная чувствительность: 86% (БДИ 95%, 65–96%); сводная специфичность: 81% (БДИ 95%, 54–93%)

Результат	Дизайн исследования	Факторы, которые могут снизить качество данных			Качество данных	Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%)			
		Ограничения	Косвенность	Непоследовательность		Потрешность	Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Распространенность 10/1000	Распространенность 50/1000
Подлинно положительные результаты (лица с ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (-) ^c	Серьезная (-) ^d	Очень низкое ⊕○○○	22 (16-24)	43 (33-48)	86 (65-96)
	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (-) ^c	Серьезная (-) ^d	Очень низкое ⊕○○○	4 (1-9)	7 (2-18)	14 (4-35)
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие ТБ)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (-) ^c	Серьезная (-) ^d	Очень низкое ⊕○○○	185 (68-449)	181 (67-437)	171 (63-414)
	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (-) ^c	Серьезная (-) ^d	Очень низкое ⊕○○○	790 (527-907)	770 (513-884)	729 (486-837)

БДИ – байесовский достоверный интервал; ТЛЧ – тестирование лекарственных чувствительности.

а Для оценки риска систематической ошибки была использована система оценки QUADAS-2. Во всех 3 исследованиях набор пациентов осуществлялся последовательно. Результаты Хрет МТВ/РИГ автоматизированы и считались слепыми во всех исследованиях. Никаких проблем с риском систематической ошибки не было.

б Показатель качества данных может быть уменьшен при наличии существенных различий в рассмотренных тестах и популяциях, а также в квалификации лиц, использующих эти тесты в рамках исследований, по сравнению с клиническими ситуациями, для которых рассмотрены данные рекомендации. Все исследования были проведены в лечебно-диагностических центрах третичного уровня или университетских больницах, а все дети, включенные в исследование, были пациентами стационара.

в В 3 исследованиях оценки чувствительности составили 67, 83 и 100%, что указывает на определенную неоднородность. Доверительные интервалы 95% были широкими и перекрывались. Оценки специфичности не выявили серьезной неоднородности: точечные оценки варьировались от 94 до 100%. Никаких проблем в плане специфичности не было.

г В целом в обзор было включено только 3 исследования с участием 176 детей; 121 ребенок был набран в одно исследование. Доверительный интервал для чувствительности был широким (пересечение ±20%). Такие данные выделяют очень серьезное беспокойство. Качество данных было снижено на один балл. Никаких проблем в плане специфичности не было.

е В обзор было включено одно неопубликованное исследование. Несколько дополнительных исследований еще продолжались, однако данные не были доступны для анализа. Данные, включенные в обзор, не позволяют провести формальную оценку систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований, при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку эти методы оказались нецелесообразными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку Хрет МТВ/РИГ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

Таблица 30. Характеристика данных GRADE и краткий обзор результатов: точность ХрепТ МТВ/РИГ для выявления туберкулезного менингита у детей

Вопрос PICO: Какова диагностическая точность ХрепТ МТВ/РИГ для выявления туберкулезного менингита у детей при использовании ХрепТ МТВ/РИГ в качестве замены обычной практики?
 Участники: дети в возрасте 0–15 лет с подозрением на туберкулезный менингит
 Клиническая ситуация: преимущественно лечебно-диагностические центры третичного уровня и университетские больницы
 Исковое заболевание/состояние: туберкулезный менингит
 Эталонное исследование: плотная среда или жидкая среда из спинномозговой жидкости
 Количественное исследований (количество участников): 3 (51)
 Сводная чувствительность: недостаточно данных; сводная специфичность: 95% (БДИ 95%, 81–99%)

Результат	Дизайн исследования	Факторы, которые могут снизить качество данных			Количество результатов на 1000 человек, для которых был применен тест (БДИ 95%)		
		Ограничения Косвенность	Непоследовательность	Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования	Распространенность 10/1000	Распространенность 50/1000	Распространенность 100/1000
Подлинно положительные результаты (лица с Тб)	Поперечный	Недостаточно данных ^a	Недостаточно данных ^a	Не выявлена ^a	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано отсутствие Тб)	Поперечный	Недостаточно данных ^a	Недостаточно данных ^a	Не выявлена ^a	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Ложноположительные результаты (лица, у которых неверно диагностировано наличие Тб)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (–1) ^d	Среднее ⊕⊕⊕	Среднее ⊕⊕⊕	Среднее ⊕⊕⊕
Подлинно отрицательные результаты (лица без Тб)	Поперечный	Отсутствуют ^a	Отсутствуют ^b	Серьезная (–1) ^d	Среднее ⊕⊕⊕	Среднее ⊕⊕⊕	Среднее ⊕⊕⊕

БДИ – байесовский доверительный интервал.

a В трех исследованиях были представлены данные об использовании ХрепТ МТВ/РИГ для диагностики туберкулезного менингита на основе образцов спинномозговой жидкости. Было недостаточно данных для расчета чувствительности теста ХрепТ МТВ/РИГ. В двух исследованиях у 2 из 6 детей с положительным посевом был также получен положительный результат при помощи теста ХрепТ МТВ/РИГ. В одном исследовании не были получены никакие положительные результаты при помощи посева или ХрепТ МТВ/РИГ.
 b Все исследования были проведены в соответствии с повышенными стандартами (например, в условиях лечебно-диагностических центров), что указывает на наличие популяции, которая может получить пользу от применения ХрепТ МТВ/РИГ для тестирования образцов спинномозговой жидкости. Никаких проблем в плане косвенности не было.
 c В 3 исследованиях оценки специфичности составили 86, 97 и 100%, что указывает на небольшую неоднородность. Доверительные интервалы 95% перекрывались. Никаких проблем в плане неопределенности обнаружено не было.
 d В целом в обзор было включено только 3 исследования с участием 51 ребенка. Доверительный интервал для чувствительности был широким (пересечение ±20%). Погрешность вызвала очень серьезное беспокойство. Качество данных больше не снижалось с учетом понижения показателя неопределенности.
 e Было включено 1 неопубликованное исследование. Несколько других исследований еще продолжались, однако данные не были доступны для анализа. Данные, включенные в обзор, не позволяют провести формальную оценку систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, при помощи таких методов, как воронкообразный график или регрессионное тестирование, поскольку эти методы оказались нецелесообразными в исследованиях диагностической точности. Тем не менее систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, считалась минимальной, поскольку ХрепТ МТВ/РИГ является новым тестом, который подвергается тщательному изучению и проверке.

Приложения

Приложение 1. Участники Экспертной группы

Sevim Ahmedov (Observer)

Senior Tuberculosis Technical Advisor
United States Agency for International
Development
1300 Pennsylvania Ave NW
Washington, DC 20523
E-mail: sahmedov@usaid.gov

Lucia Barrera

Servicio Micobacterias (Mycobacteria
Laboratory)
Velez Sarsfield 563
1281 Buenos Aires
Argentina
E-mail: lubarrera2000@yahoo.com.ar

Catharina Boehme

Senior Medical Officer
Foundation for Innovative New Diagnostics
Avenue de Budé 16
1202 Geneva
Switzerland
E-Mail: catharina.boehme@finddiagnostics.org

Lucy Cheshire

Tuberculosis Advocacy Consortium
Adalyn Court
Suite C6
Ngong Road
Nairobi
Kenya
E-mail: lucy@tbadvocacy.org

Gavin Churchyard (Observer)

The Aurum Institute NPC
The Ridge
29 Queens Road
Parktown
Johannesburg
South Africa
E-mail: gchurchyard@auruminstitute.org

Daniela Maria Cirillo

Head
Emerging Bacterial Pathogens Unit
San Raffaele Scientific Institute
Via Olgettina 58
20132 Milan
Italy
E-mail: cirillo.daniela@hsr.it

Frank Cobelens (Observer)

Amsterdam Institute of Global Health and
Development &
Department of Global Health
Academic Medical Center
Amsterdam
The Netherlands
E-mail: f.cobelens@aighd.org

Bill Coggin (Observer)

Department of State/PEPFAR
Office of the US Global AIDS Coordinator
2100 Pennsylvania Ave NW
Washington, DC 20522
United States
E-mail: CogginWL@state.gov

Colleen Daniels

Director TB/HIV
Treatment Action Group
New York, NY 10016
United States
E-mail: colleen.daniels@treatmentactiongroup.org

Claudia Denkinger (systematic reviewer)

McGill University
4075 Rue Cartier
Montreal, Quebec
Canada
E-mail: cdenking@bidmc.harvard.edu

Anne Detjen (systematic reviewer)

Technical Consultant
 North America Office
 The International Union Against Tuberculosis and
 Lung Disease
 61 Broadway, Suite 1720
 New York, NY 10006
 United States
 E-mail: adetjen@theunion.org

Mildred Fernando

Management Sciences for Health, Inc.
 181 Floro Subdivision
 Malhacan, Meycauayan
 Bulacan
 Philippines
 E-mail: mildspirit@gmail.com

Nazir Ismail (Observer)

Head of Centre for Tuberculosis
 National Institute for Communicable Diseases
 1 Modderfontein Road
 Sandringham
 Johannesburg
 South Africa
 E-mail: naziri@nicd.ac.za

Moses Joloba

Department of Medical Microbiology
 Makerere University College of Health Sciences
 2nd Floor Pathology/Microbiology BL
 Room C31, Upper Mulago Hill Road
 256 Kampala
 Uganda
 E-mail: moses.joloba@case.edu

Anna Mandalakas (systematic reviewer)

Director
 Global Tuberculosis and Mycobacteriology
 Program
 The Tuberculosis Initiative
 Texas Children’s Hospital
 1102 Bates St, FC-630
 Houston, Texas 77030
 United States
 E-mail: anna.mandalakas@bcm.edu

Andrea Pantoja (systematic reviewer)

Consultant
 Ankenhofstrasse 23
 Oberengstringen 8102
 Switzerland
 E-mail: andreagpantoja@gmail.com

Holger Schünemann

Chair
 Department of Clinical Epidemiology &
 Biostatistics
 McMaster University Health Sciences Centre
 Room 2C10B
 1200 Main Street West
 Hamilton, Ontario ON L8N 3Z5
 Canada
 E-mail: schuneh@mcmaster.ca

Moorine Penniah Sekadde

National Tuberculosis and Leprosy Programme
 Kampala
 Uganda
 E-mail: moorine.sekadde@gmail.com

Thomas M Shinnick

Associate Director for Global Laboratory
 Activities
 Centers for Disease Control and Prevention
 1600 Clifton Road
 MS-G35, NE
 Atlanta, GA 30333
 United States
 E-mail: tms1@cdc.gov

Karen Steingart (systematic reviewer)

Editor
 Cochrane Infectious Diseases Group
 United States
 E-mail: karen.steingart@gmail.com

Sabira Tahseen

National coordinator
 National TB Control Programme
 Islamabad
 Pakistan
 E-mail: sabira.tahseen@gmail.com

Maarten van Cleeff

KNCV Tuberculosis Foundation
Parkstraat 17
2514 JD The Hague
The Netherlands
E-mail: vancleeffm@kncvtbc.nl

Francis Varaine

Médecins sans Frontières
8 rue St Sabin
75011 Paris
France
E-mail: francis.varaine@paris.msf.org

Приложение 2. Сотрудники ВОЗ

Haileyesus Getahun

E-mail: getahunh@who.int

Fuad Mirzayev

E-mail: mirzayevf@who.int

Christopher Gilpin

E-mail: gilpinc@who.int

Wayne van Gemert

E-mail: vangemertw@who.int

Jean Iragena

E-mail: iragenaj@who.int

Karin Weyer

E-mail: weyerk@who.int

Knut Lönnroth

E-mail: lonnrothk@who.int

Matteo Zignol

E-mail: zignolm@who.int

Lisa Nelson

E-mail: nelsonl@who.int

Приложение 3. Участники Стратегической и технической консультативной группы по ТБ (СТКГ-ТБ)

Dr Draurio Barreira

Head
National TB Control Program
Ministry of Health
Brasilia-DF
Brazil

Prof. Gavin Churchyard

Chief Executive Officer
The Aurum Institute NPC
Parktown, Johannesburg
South Africa

Dr Amy Bloom

Senior Technical Adviser
US Agency for International Development
(USAID)
Washington, DC
United States

Dr Daniela M Cirillo

Head
Emerging Bacterial Pathogens Unit
San Raffaele del Monte Tabor
Foundation
San Raffaele Scientific Institute
Milan
Italy

Professor Elizabeth Corbett

Tropical Epidemiology
London School of Hygiene & Tropical
Medicine and
Malawi Liverpool Wellcome
Trust Clinical Research Programme
Blantyre
Malawi

Dr Charles L Daley

Chief
Division of Mycobacterial and
Respiratory Infections
National Jewish Medical and
Research Center
Denver, CO
United States

Professor Stephen Graham

International Child Health
University of Melbourne
Department of Paediatrics
Royal Children’s Hospital
Parkville, Melbourne
Australia

Dr Akramul Islam

Associate Director
Health, Nutrition and Population
Program
Bangladesh Rural Advancement Committee
Centre
Dhaka
Bangladesh

Dr Michael Kimerling

Senior Program Officer, TB
Global Health Program
Bill and Melinda Gates Foundation
Seattle, WA
United States

Dr Jaime Lagahid

National Center for Disease,
Prevention and Control
Department of Health
Manila
the Philippines

Dr Chakaya J Muhwa

(STAG-TB Chair)
Chief Research Officer
Centre for Respiratory Diseases
Research
Kenya Medical Research Institute
Nairobi
Kenya

Dr A Prakash

Joint Secretary
Disease Control
Ministry of Health and Family
Welfare
New Delhi
India

Dr Ejaz Qadeer

Manager
National TB Control Programme
Federal Ministry of Health
Islamabad
Pakistan

Dr Joseph Sitienei

National TB Programme Manager
Division of Leprosy, Tuberculosis and
Lung Disease
Ministry of Health
Nairobi
Kenya

Dr Alena Skrahina

Scientific Director
Republican Research and Practical
Centre for Pulmonology and
Tuberculosis
Minsk
Belarus

Dr Soumya Swaminathan

Director
National Institute for Research in
Tuberculosis
Indian Council for Medical Research
Chennai
India

Dr Francis Varaine

Coordinator of MSF Working Group on
Tuberculosis
Médécins Sans Frontières
Paris
France

Dr Dalene von Delft

Medical Doctor
TB PROOF
Somerset West
Cape Town
South Africa

Dr Maarten van Cleeff

Program Director TB Care
KNCV Tuberculosis Foundation
The Hague
The Netherlands

Приложение 4. Декларации об интересах

Не заявлены

Lucia Barrera, Lucy Cheshire, Colleen Daniels, Holger Schünemann (председатель), Moorine Penniah Sekadde, Sabira Tahseen, Maarten van Cleeff

Заявлены, несущественные

Daniela Maria Cirillo: участие в совещании, профинансированном компанией Serheid; исследовательский грант от Фонда для новых инновационных диагностических средств (FIND) и компании STMicroelectronics.

Mildred Fernando: некоммерческая организация Management Sciences for Health внесла около 80 долл. США за ее участие в совещании Экспертной группы; анализ Xpert МТВ/РИФ мог быть использован для выяснения того, перенесла ли она рецидив ТБ.

Thomas M Shinnick: получил финансирование от правительства США для участия в совещании.

Francis Varaine: руководитель рабочей группы по ТБ организации “Врачи без границ”; должен отстаивать позиции, связанные с диагностикой ТБ.

Заявлены, существенные (статус наблюдателя)

Sevim Ahmedov: сотрудник правительства США; правительство США внесло средства для снижения цены на картриджи для теста Xpert МТВ/РИФ для конечного пользователя.

Catharina Boehme: сотрудник FIND, у которого подписано соглашение о совместном финансировании с компанией Serheid в поддержку разработки теста Xpert МТВ/РИФ.

Gavin Churchyard: сотрудник Института Aurum, который получает финансирование из Фонда Билла и Мелинды Гейтс для проведения испытаний с использованием анализа Xpert МТВ/РИФ в целях диагностики ТБ в ЮАР, а также для оценки влияния теста и его экономической эффективности в ходе планового внедрения теста.

Frank Cobelens: консультант Фонда Билла и Мелинды Гейтс по вопросам внедрения и расширения использования теста Xpert МТВ/РИФ; также проводил анализ экономической эффективности теста Xpert МТВ/РИФ для FIND.



**World Health
Organization**

**For more information,
please contact:**

Global TB Programme

World Health Organization
Avenue Appia 20, CH-1211
Geneva-27, Switzerland
www.who.int/tb/en/

ISBN 978 92 4 450633 2



9 789244 506332

Bill Coggin: сотрудник правительства США; правительство США внесло средства для снижения цены на картриджи для теста Xpert MTB/RIF для конечного пользователя.

Claudia Denking: проводила систематический обзор использования Xpert MTB/RIF для диагностики внелегочного ТБ.

Anne Detjen: проводила систематический обзор использования Xpert MTB/RIF для диагностики ТБ у детей.

Nazir Ismail: сотрудник государственной лабораторной службы ЮАР (NHLS), принимал участие во внедрении теста Xpert MTB/RIF в ЮАР; ЮАР закупила более 1 миллиона картриджей; Nazir Ismail не получил никакой финансовой выгоды в результате этой процедуры.

Moses Joloba: менеджер лаборатории, Национальная референтная лаборатория по ТБ в Кампале, которая была привлечена FIND в качестве одного из испытательных полигонов для первоначальных демонстрационных исследований Xpert MTB/RIF.

Anna Mandalakas: проводила систематический обзор использования Xpert MTB/RIF для диагностики ТБ у детей.

Andrea Pantoja: проводила обзор финансовой доступности и экономической эффективности Xpert MTB/RIF.

Karen Steingart: проводила систематический обзор использования Xpert MTB/RIF для диагностики легочного ТБ.