

Ліпоарабіноманновий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM) для діагностики туберкульозу в осіб, що живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)*#

Оновлення політики (2019)

Частина 1

Коротке резюме

Передумови

Стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) щодо профілактики, догляду та контролю за туберкульозом (ТБ) на 2015–2035 рр. (відома як стратегія подолання ТБ) надає пріоритет ранній діагностиці ТБ [1]. Постанова пріоритетів включає випадки негативного за мазком захворювання, які часто пов'язані з коінфекцією ВІЛ і з молодим віком особи. За оцінками, в 2017 р. 0,9 млн (9%) з 10,0 млн людей, хворих на ТБ в усьому світі, були ВІЛ-інфікованими. Африканський регіон

ВООЗ становив 72% від оціночної кількості випадків захворювання на ТБ [2].

Тести на виявлення антигену мікобактерій ліпоарабіноманну (LAM) у сечі стали потенційними точковими тестами на ТБ. Доступні на сьогодні аналізи сечі на LAM мають неоптимальну чутливість, тому не підходять в якості діагностичних тестів на ТБ у всіх групах населення. Однак на відміну від традиційних методів діагностики аналізи сечі LAM демонструють покращену чутливість до діагностики ТБ серед осіб, коінфікованих ВІЛ. Оціночна чутливість ще більша у пацієнтів з меншою кількістю клітин CD4. Наразі смужковий тест LAM-бокового

© World Health Organization, 2019

* **Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Policy update (2019).** <https://www.who.int/tb/publications/2019/LAMPolicyUpdate2019/en/>

Переклад виконано ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»

Деякі права захищені. Це керівництво доступно на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO); <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>.

Згідно з умовами цієї ліцензії копіювання, поширення та адаптація роботи для некомерційних цілей дозволяється за умови відповідного цитування цього керівництва, як зазначено нижче. Використання цього керівництва не означає, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукцію чи послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонене. У разі адаптації керівництва необхідно ліцензувати свою роботу відповідно до умов тієї ж або аналогічної ліцензії Creative Commons. У разі перекладу цього керівництва слід додати таку відмову від відповідальності разом із запропонованим цитуванням: «Всесвітня організація охорони здоров'я не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне англійське видання є обов'язковим і автентичним виданням».

Будь-яке посередництво, що стосується спорів, що виникають щодо ліцензії, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності.

Пропоноване цитування. Ліпоарабіноманновий тест бокового зсуву (тест сечі LF-LAM) для діагностики туберкульозу в осіб, що живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) (Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV). Оновлення політики 2019. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2019 рік. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Бібліографічний запис (БЗ). БЗ доступний на веб-сайті <http://apps.who.int/iris>.

Продажі, права та ліцензування. Інформацію щодо придбання публікацій ВООЗ див. <http://apps.who.int/bookorders>. Інформацію щодо подання запитів стосовно комерційного використання та запитів стосовно прав та ліцензування, див. <http://www.who.int/about/licensing>.

Сторонні матеріали. Якщо ви хочете повторно використовувати матеріали з цієї роботи, які належать третім сторонам, наприклад, таблиці, рисунки чи зображення, ви несеєте відповідальність за визначення необхідності отримання дозволу для цього повторного використання та отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій внаслідок порушення будь-якого зі сторонніх компонентів у роботі покладається виключно на користувача.

Загальні відмови від відповідальності. Використані позначення та подання матеріалів у цій публікації не означають висловлення будь-якої думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи району чи їх органів влади або щодо розмежування їхніх меж або кордонів. Пунктирні лінії на картах – це приблизні межі, які, можливо, ще не є повністю погодженими.

Згадка про конкретні компанії чи продукцію певних виробників не означає, що ВООЗ затвердила або рекомендує їх, надаючи перевагу іншим виробникам аналогічної продукції, не згаданим у цьому керівництві. За винятком помилок та упуцень назви фірмових продуктів відрізняються початковими великими літерами.

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

зсуву (LF-LAM) — Alere Determine™ TB LAM Ag, Сполучені Штати Америки (США), далі — AlereLAM — є єдиним комерційно доступним LAM тестом сечі.

У 2015 р. в рамках Глобальної програми боротьби з ТБ було скликано нараду Групи з розробки рекомендацій (GDG) для розгляду фактичних даних про використання LF-LAM (AlereLAM). GDG зробила висновок, що LF-LAM може використовуватися для діагностики ТБ лише у ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегенового), у яких кількість клітин CD4 менша або дорівнює 100 клітини/мкл, або дуже хворі¹ ВІЛ-позитивні пацієнти, незалежно від кількості клітин CD4 або з невідомою кількістю клітин CD4.

З 2015 року було проведено кілька досліджень щодо використання аналізу AlereLAM. З'явилися нові докази, які могли б виправдати використання тесту для більш широкої групи пацієнтів. Крім того, був розроблений новий аналіз сечі — Fujifilm SILVAMP TB LAM, Токіо, Японія (FujiLAM), і попередня оцінка показує багатообіцяючі результати. Проте FujiLAM ще не є комерційно доступним.

Цілі

Цілі поточного оновлення політики полягають в наступному:

- оцінити наявні дані про точність (чутливість та специфічність) LF-LAM для діагностики активного ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей з ознаками та симптомами ТБ; в осіб незалежно від ознак та симптомів ТБ; та у людей з прогресуючим ВІЛ-захворюванням²;
- оцінити наявні дані, пов'язані з впливом застосування тесту LF-LAM на смертність та інші результати, важливі для пацієнтів;
- збирати та переглядати економічні дані щодо доступності, вартості та економічної ефективності використання LF-LAM, щоб допомогти в діагностиці туберкульозу;
- збирати та переглядати дані кінцевого споживача про доцільність, прийнятність та справедливість використання LF-LAM для допомоги в діагностиці ТБ; а також

- окреслити питання, які повинні вирішувати ВООЗ у наступних рекомендаціях щодо політики.

Методи, використані для розробки керівництва

Глобальна програма боротьби з туберкульозом ініціювала оновлення керівних принципів та запровадила систематичний огляд на використання LF-LAM (усі дослідження стосуються AlereLAM, якщо не вказано інше, як єдиний доступний на ринку аналіз LF-LAM на момент огляду) для діагностики ТБ в людей, які живуть з ВІЛ (PLHIV), у співпраці з Департаментом ВООЗ з ВІЛ/СНІДу та Глобальною програмою боротьби з гепатитом.

Систематичний огляд резюмував поточну літературу про точність AlereLAM як діагностичного тесту, який може використовуватися в поєднанні з іншими рекомендованими тестами для діагностики ТБ у дорослих, які живуть з ВІЛ, відповідно до процесів розвитку керівних принципів ВООЗ. Дані про підлітків та дітей були проаналізовані та надані окремо, коли це було можливо.

Докази щодо використання аналізу FujiLAM (поки ще не є доступним на ринку) були отримані завдяки дослідженню, проведеному Фондом інноваційної нової діагностики (FIND), що оцінює точність діагностики тесту на збережені зразки замороженої сечі ВІЛ-позитивних людей з Гани, Південної Африки та В'єтнаму. Точність діагностики була визначена за мікробіологічними та композитними еталонними стандартами порівняно з AlereLAM.

14–16 травня 2019 р. в Женеві (Швейцарія) Глобальна програма боротьби з туберкульозом провела нараду GDG, щоб розглянути докази використання LF-LAM. Нарада проходила під головуванням експерта з узагальнення доказів. Там, де це було можливо, були розроблені рекомендації, засновані на консенсусі серед членів GDG. Коли не вдалося досягти консенсусу, проводилося голосування. Детальніше про голосування див. подробиці в **Онлайн-Додатку 5**.

Проект також був розглянутий Групою зовнішнього нагляду, щоб виявити будь-які помилки або упущення, зібрати коментарі щодо чіткості конкретних питань і наслідків їх реалізації.

GDG також розглядала дані про використання FujiLAM. GDG визнала, що початкові результати аналізу збережених зразків замороженої сечі у ВІЛ-позитивних людей є багатообіцяючими, з об'ємною чутливістю приблизно на 30% вище, ніж у AlereLAM. Проводяться перспективні дослідження, що оцінюють діагностичну точність FujiLAM на ТБ у PLHIV. Однак на даний момент

¹ Статус «тяжкохворий» визначають на основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв, температура понад 39°C, частота серцевих скорочень понад 120/хв і неможливість ходити без допомоги.

² Для дорослих, підлітків і дітей у віці від 5 років і більше «прогресуюча ВІЛ-інфекція» визначається як число клітин CD4 < 200 клітин/мм³ або клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ на момент звернення по медичну допомогу. Усі діти, хворі на ВІЛ, віком до 5 років повинні розглядатися як такі, що мають прогресуюче захворювання на момент звернення по медичну допомогу.

FujiLAM не є комерційно доступним; дані про ціну, вартість та економічну ефективність відсутні; не існує жодних досліджень, які б свідчили про доцільність та прийнятність FujiLAM в умовах використання за призначенням. Таким чином, **група не змогла розробити рекомендації щодо аналізу FujiLAM.**

Нижче наведені рекомендації політики ВООЗ, розроблені під час процесу узагальнення доказів GDG.

Рекомендації політики ВООЗ

У *стаціонарних умовах* ВООЗ наполегливо рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:

- з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або нелегеневого) (**настійна** рекомендація; помірна впевненість у свідченнях про ефекти втручання) [1]³; або
- з прогресуючим захворюванням ВІЛ⁴ або з тяжкими захворюваннями⁵ (**настійна** рекомендація; помірна достовірність даних про вплив втручання) [1]; або
- незалежно від ознак та симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм³ (**настійна** рекомендація; помірна достовірність даних щодо точності тесту) [2].

В *амбулаторних умовах* ВООЗ пропонує використовувати LF-LAM для діагностики активного ТБ в ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:

- з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або нелегеневого) або тяжкохворі (**умовна** рекомендація; низька достовірність даних щодо точності тесту) [3]; та
- незалежно від ознак та симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм³ (**умовна** рекомендація; дуже низька достовірність даних щодо точності тесту) [4].

В *амбулаторних умовах* ВООЗ не рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:

- без оцінки ТБ симптомів (**настійна** рекомендація; дуже низька достовірність даних щодо точності тесту) [5];

- без симптомів ТБ та невідомої кількості клітин CD4, що перевищує або дорівнює 200 клітин/мм³ (**настійна** рекомендація; дуже низька достовірність даних щодо точності тесту) [6]; а також
- без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100–200 клітин/мм³ (**умовна** рекомендація; дуже низька достовірність даних щодо точності тесту) [7].

Примітка

- Розглянуті дані та рекомендації стосуються тільки використання AlereLAM, оскільки інші внутрішні аналізи на основі LAM не були належним чином перевірені або використані поза обмеженими параметрами досліджень. Будь-який новий або загальний аналіз на основі LAM має пройти адекватну валідацію в умовах передбачуваного використання.
- Усі пацієнти з ознаками та симптомами легеневого ТБ, у яких виділяється мокротиння, повинні надати як мінімум один зразок мокротиння для аналізу Xpert[®] MTB/RIF (Ultra) в якості початкового діагностичного тесту. Сюди також входять діти та підлітки, що живуть з ВІЛ, які можуть надати зразок мокротиння.
- Ці рекомендації стосуються також підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, на основі узагальнення даних про дорослих, враховуючи дуже обмежені дані для цих груп населення.
- LF-LAM слід використовувати як доповнення до клінічного судження у поєднанні з іншими тестами. Його не слід використовувати в якості заміни або тріажного тесту. Більш детальна інформація наведена в **Додатку 1. Алгоритми використання LF-LAM.**

Коротка характеристика змін між керівництвом 2015 р. та оновленням 2019 р. наведена в табл. 1.

1. ВСТУП

1.1. Передумови

Стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) щодо профілактики, догляду та контролю за туберкульозом (ТБ) на 2015–2035 рр. (відома як стратегія подолання туберкульозу) надає пріоритет ранній діагностиці ТБ [1]. Постанова пріоритетів включає випадки негативного за мазком захворювання, які часто пов'язані з коінфекцією ВІЛ і з молодим віком особи. За оцінками, в 2017 р. 0,9 млн (9%) з 10,0 млн людей, хворих на ТБ в усьому світі, були ВІЛ-інфікованими. Африканський регіон ВООЗ становив 72% від оціночної кількості випадків захворювання на ТБ [2].

³ Цифри в квадратних дужках вказують номер відповідної таблиці «доказів для прийняття рішення» (EtD).

⁴ Для дорослих, підлітків і дітей у віці від 5 років і більше «прогресуюча ВІЛ-інфекція» визначається як число клітин CD4 < 200 клітин/мм³ або клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ на момент звернення по медичну допомогу. Усі діти, хворі на ВІЛ, віком до 5 років повинні розглядатися як такі, що мають прогресуюче захворювання на момент звернення по медичну допомогу.

⁵ Статус «тяжкохворий» визначають на основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв, температура понад 39°C, частота серцевих скорочень понад 120/хв і неможливість ходити без допомоги.

Таблиця. Коротка характеристика змін до заснованих на фактичних даних рекомендаціях між керівництвом 2015 року та оновленням 2019 року

Застосування тесту сечі LF-LAM для діагностики та скринінгу туберкульозу в осіб, що живуть з ВІЛ. Керівництво (2015)	Тест сечі LF-LAM для діагностики туберкульозу в осіб, що живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Оновлення політики (2019)	Зміни
LF-LAM може використовуватися для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих <i>стаціонарних пацієнтів</i> з ознаками і симптомами ТБ (легеневого та/або позалегенового), у яких кількість клітин CD4 \leq 100 клітин/мкл, або ВІЛ-позитивні пацієнти, які є тяжкохворими ^a , незалежно від кількості клітин CD4 або з невідомою кількістю клітин CD4 ((умовна рекомендація; низька якість доказових даних))	У <i>стаціонарних умовах</i> ВООЗ наполегливо рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей: <ul style="list-style-type: none"> • з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегенового) (настійна рекомендація; помірна впевненість у доказах щодо ефектів втручання); або • з прогресуючим захворюванням ВІЛ^b або з тяжким захворюванням (настійна рекомендація; помірна впевненість у доказах щодо ефектів втручання); або • незалежно від ознак та симптомів ТБ та кількості клітин CD4 < 200 (настійна рекомендація; помірна впевненість у доказах щодо ефектів втручання) 	Підвищена сила рекомендації. Поліпшення якості доказів. Збільшена сфера застосування рекомендації: <ul style="list-style-type: none"> • усі симптоматичні або тяжкохворі стаціонарні пацієнти, незалежно від кількості клітин CD4; • усі стаціонарні пацієнти з прогресуючою ВІЛ-інфекцією; і • стаціонарні пацієнти з ознаками та симптомами туберкульозу або без них, кількість клітин CD4 < 200
Ця рекомендація стосується також ВІЛ-позитивних дорослих пацієнтів із ознаками та симптомами ТБ (легеневий та/або позалегеновий), у яких кількість клітин CD4 < 100 клітин/мкл, або ВІЛ-позитивних пацієнтів з прогресуючою хворобою, незалежно від кількості клітин CD4, або з невідомим числом клітин CD4 на основі узагальнення даних стаціонарних пацієнтів	В <i>амбулаторних умовах</i> ВООЗ пропонує використовувати LF-LAM для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей: <ul style="list-style-type: none"> • з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегенового), або тяжкохворих (умовна рекомендація; низька впевненість у доказах щодо точності випробувань); та • незалежно від ознак та симптомів ТБ, а також кількості клітин CD4 < 100 (умовна рекомендація; дуже низька впевненість у доказах щодо точності випробувань) 	Збільшена сфера застосування рекомендації: <ul style="list-style-type: none"> • усі амбулаторні хворі з ознаками та симптомами ТБ або тяжкохворі; а також • амбулаторні хворі з кількістю клітин CD4 < 100 незалежно від ознак та симптомів ТБ
За винятком випадків, детально описаних нижче для людей з ВІЛ-інфекцією з низькою кількістю клітин CD4 або серйозно хворих, LF-LAM не слід використовувати для діагностики ТБ (настійна рекомендація, низька якість доказів)	В <i>амбулаторних умовах</i> ВООЗ не рекомендує застосування LF-LAM тесту для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей: <ul style="list-style-type: none"> • без оцінки симптомів ТБ (настійна рекомендація; дуже низька впевненість у доказах щодо точності випробувань); • без симптомів ТБ та невідомої кількості клітин CD4, або без симптомів ТБ та кількості клітин CD4 \geq 200 (настійна рекомендація; дуже низька впевненість у доказах щодо точності випробувань); або • без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100–200 (умовна рекомендація; низька впевненість у доказах щодо точності випробувань) 	Краще визначення груп пацієнтів для негативної рекомендації проти використання LF-LAM
LF-LAM не слід використовувати як скринінговий тест на ТБ (настійна рекомендація, низька якість доказів)	Див. наведені вище рекомендації для застосування в амбулаторних та стаціонарних хворих, в яких LF-LAM пропонується для використання незалежно від ознак і симптомів ТБ. Див. вище рекомендації для застосування в амбулаторних пацієнтів для ситуацій, в яких ВООЗ не рекомендує використання LF-LAM	Уточнення рекомендації щодо використання серед осіб із ознаками та симптомами ТБ та без них (тобто незалежно від ознак та симптомів): <ul style="list-style-type: none"> • LF-LAM дуже рекомендується для пацієнтів, хворих на ВІЛ-інфекцію, а також людей, які мають кількість клітин CD4 < 200, незалежно від симптомів; та • LF-LAM пропонується для амбулаторних пацієнтів із кількістю клітин CD4 < 100, незалежно від симптомів. Див. вище для пацієнтів з рекомендаціями проти використання
Ці рекомендації стосуються також ВІЛ-позитивних дітей з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегенового) на основі узагальнення даних від дорослих, беручи до уваги дуже обмежені дані та стурбованість щодо низької специфічності аналізу LF-LAM у дітей	Ці рекомендації стосуються також підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, на основі узагальнення даних від дорослих, визнаючи, що дані для цих груп населення обмежені.	

Примітка. ^aСтатус «тяжкохворий» визначають на основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв, температура понад 39 °C, частота серцевих скорочень понад 120/хв і неможливість ходити без допомоги; ^b для дорослих, підлітків і дітей у віці від 5 років і більше «прогресуюча ВІЛ-інфекція» визначається як число клітин CD4 < 200 клітин/мм³ або клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ на момент звернення по медичну допомогу. Усі діти, хворі на ВІЛ, віком до 5 років повинні розглядатися як такі, що мають прогресуюче захворювання на момент звернення по медичну допомогу.

Тести на виявлення антигену мікобактерій ліпоарабіноманнану (LAM) у сечі стали потенційними точковими тестами на ТБ. Наявні на сьогодні аналізи сечі LAM мають субоптимальну чутливість і тому не підходять в якості загальних діагностичних тестів на ТБ. Однак на відміну від традиційних методів діагностики, вони демонструють покращену чутливість до діагностики ТБ серед осіб, коінфікованих ВІЛ. Оцінена чутливість ще більша у пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4. На сьогодні смужковий тест сечі LAM-бокового зсуву (LF-LAM) — Alere Determine™ TB LAM Ag, Сполучені Штати Америки (США), далі — AlereLAM — це єдиний комерційно доступний тест сечі LAM, який потенційно може бути використаний як тест на ТБ у пацієнтів з розвинутою ВІЛ-імунодепресією, а також сприяти ранньому початку протитуберкульозного лікування.

У 2015 р. в рамках Глобальної програми боротьби з туберкульозом було скликано нараду Групи з розробки рекомендацій (GDG) для розгляду фактичних даних про використання LF-LAM (AlereLAM). GDG дійшла висновку, що LF-LAM може використовуватися для діагностики ТБ лише у ВІЛ-позитивних дорослих стаціонарних пацієнтів з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого), у яких кількість клітин CD4 менша або дорівнює 100 клітин/мкл, або тяжкохворих ВІЛ-позитивних пацієнтів⁶, незалежно від кількості клітин CD4 або з невідомою кількістю клітин CD4.

З 2015 р. було проведено кілька досліджень щодо використання аналізу AlereLAM. З'явилися нові докази, які могли б виправдати використання тесту для більш широкої групи пацієнтів. Крім того, розроблений новий тест сечі — Fujifilm SILVAMP TB LAM, Токіо, Японія (FujiLAM). Попередня оцінка тесту FujiLAM показала багатообіцяючі результати, при цьому сумарна чутливість у ВІЛ-інфікованих була приблизно на 30% вищою, ніж у AlereLAM.

1.2. Сфера застосування документа

Поточний документ містить передумови, обґрунтування та цілі перегляду політики ВООЗ щодо LF-LAM. Він містить детальну інформацію про оцінюваний індексний тест (AlereLAM). Він також описує процес пошуку доказів, оцінки якості та градацію; формулювання рекомендацій; прийняття рішень GDG. Нарешті, у документі

представлені рекомендації щодо політики та пов'язані із цим зауваження.

GDG також розглядала дані про використання FujiLAM. Група підтвердила, що початкові результати аналізу збережених зразків замороженої сечі ВІЛ-позитивних осіб є багатообіцяючими, з об'єднаною чутливістю приблизно на 30% вище, ніж у AlereLAM. Проводяться проспективні дослідження з оцінки точності діагностики FujiLAM при ТБ в осіб, що живуть з ВІЛ (PLHIV). FujiLAM на сьогодні не є комерційно доступним; дані про ціну, вартість та економічну ефективність відсутні; не існує жодних досліджень, які б свідчили про доцільність та прийнятність FujiLAM в умовах використання за призначенням. **Таким чином група не змогла розробити рекомендації щодо FujiLAM тесту.**

GDG може бути зібрана повторно, де будуть розроблені рекомендації, коли аналіз FujiLAM стане комерційно доступним, і будуть отримані додаткові дані про його діагностичну точність, а також дані про доцільність і прийнятність з налаштувань передбачуваного використання.

Рекомендації щодо політики ВООЗ, розроблені в результаті процесу узагальнення доказів GDG, представлені в **Розділі 2.10.**

1.3. Цільова аудиторія

Цільова аудиторія цього огляду охоплює політиків, клініцистів та інший медичний персонал, керівників програм з ВІЛ і ТБ, технічні агентства, донорів та партнерів-виконавців, які підтримують використання діагностики ТБ в умовах обмежених ресурсів.

1.4. Цілі

Цілі поточного оновлення політики полягають в наступному:

- оцінити наявні дані про точність (чутливість та специфічність) LF-LAM для діагностики активного ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей з ознаками та симптомами ТБ; в осіб незалежно від ознак та симптомів ТБ; та у людей з прогресуючим ВІЛ-захворюванням⁷;
- оцінити наявні дані, пов'язані з впливом застосування тесту LF-LAM на смертність та інші результати, важливі для пацієнтів;
- збір та огляд економічних даних щодо доступності, вартості та економічної ефективності використання LF-LAM, для діагностики ТБ;

⁶ Статус «тяжкохворий» визначають на основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв, температура понад 39 °C, частота серцевих скорочень понад 120/хв і неможливість ходити без допомоги.

⁷ Для дорослих, підлітків та дітей віком від 5 років та більше «прогресуюче захворювання на ВІЛ» визначається як кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм³ або клінічна стадія 3 або 4 ВООЗ при поданні на допомогу. Усі діти, хворі на ВІЛ, віком до 5 років повинні розглядатися як такі, що мають прогресуюче захворювання на момент звернення по медичну допомогу.

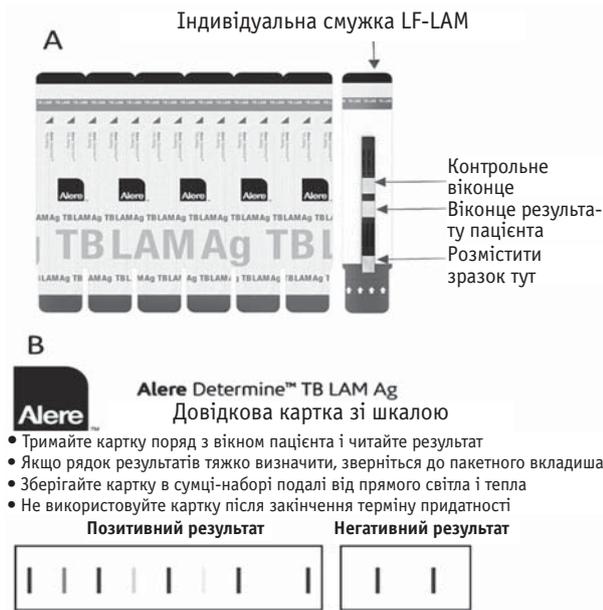


Рис. 1. Alere Determine™ TB LAM Ag тести (AlereLAM)

А — індивідуальна тест-смужка; В — контрольна картка, що додається до тест-смужки для «оцінки за шкалою» результату тесту та визначення позитивності

Copyright © (2019) Abbott Inc: відтворено з дозволу [8].

- збирати та переглядати дані кінцевого споживача про доцільність, прийнятність та справедливість використання LF-LAM для допомоги в діагностиці ТБ; а також
- окреслити питання, які повинні вирішувати ВООЗ у наступних рекомендаціях щодо політики.

Тест індексу 1,5

Тест сечі LF-LAM AlereLAM — це комерційно доступний тест для діагностики ТБ в умовах стаціонару (Alere Determine™ TB LAM Ag). AlereLAM — це імуноаналіз із захопленням антигену або антитіла, який виявляє антиген LAM у сечі, LAM — ліпополісахарид, присутній у клітинних стінках мікобактерій [30, який звільняється від метаболічно активних або дегенеруючих бактеріальних клітин під час захворювання на ТБ [4]. Кілька гіпотез можуть пояснити більш високу чутливість виявлення LAM у сечі у PLHIV, включаючи більш високе бацилярне навантаження та навантаження антигеном [5], більшу ймовірність ураження ТБ сечостатевого шляху та більшу проникність клубочків, що призводить до підвищення рівня антигену в сечі [6, 7].

AlereLAM виконується вручну шляхом нанесення 60 мкл сечі на тест-смужку (білий тампон, позначений символами стрілок на рис. 1А); витримання за кімнатної температури протягом 25 хв. Потім смужку оглядають, щоб відшукати

видимі смуги. Інтенсивність будь-якої видимої смуги на тест-смужці оцінюють, порівнюючи її з інтенсивністю смуг на контрольній картці, що постачається виробником (як показано в прикладі на рис. 1В). До січня 2014 р. контрольна картка включала п'ять діапазонів (1-й клас представляє смугу дуже низької інтенсивності, 5-й клас представляє смугу високої/темної інтенсивності). Деякі дослідження до січня 2014 р. використовували 1-й клас як поріг для тестової позитивності, тоді як інші застосовували 2-й клас як поріг позитивності. Після січня 2014 р. виробник переглянув контрольну картку, щоб переробити чотири референтні смуги таким чином, щоб інтенсивність смуги для нового класу 1 відповідала інтенсивності смуги попереднього класу 2. Відповідно до поточних рекомендацій виробника (використовуючи поточну контрольну карту з чотирма діапазонами) усі діапазони, що мають 1-й клас або вище, вважаються позитивними [8].

2. МЕТОДИ

2.1. Підготовка до оцінки доказів

Глобальна програма боротьби з туберкульозом ініціювала оновлення чинних керівних принципів та замовила систематичний огляд використання LF-LAM для діагностики ТБ у PLHIV у співпраці з ВООЗ з відділом ВІЛ/СНІДу та гепатиту.

Питання щодо сукупності, порівняння та втручання (PICO) були розроблені, щоб створити основу для пошуку та аналізу доказів. Ці питання показані в Графі 1.

2.2. Виявлення доказів, оцінка якості та оцінювання доказів

Цей систематичний огляд узагальнює поточну літературу щодо точності AlereLAM для діагностики ТБ в PLHIV як частини процесу ВООЗ для розробки оновлених рекомендацій щодо використання аналізу AlereLAM. AlereLAM розглядається як діагностичний тест, який може використовуватися в поєднанні з існуючими тестами для діагностики ВІЛ-асоційованого ТБ. Дані про дітей повідомляються окремо від даних про дорослих.

В огляді виявлено 15 унікальних опублікованих досліджень, які оцінювали точність AlereLAM у дорослих, та інтегровано дев'ять нових досліджень, виявлених після первинних оглядів ВООЗ та Кохрана у 2015 та 2016 р. відповідно [9, 10]. Дослідження з оцінки AlereLAM в учасників із ознаками та симптомами ТБ були класифіковані як «дослідження з симптоматич-

Графа 1. Питання «PICO»

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

- у стаціонарних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
- в амбулаторних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
- в усіх умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
- у стаціонарних умовах (діти ≤ 5 років)
- в амбулаторних умовах (діти ≤ 5 років)
- в усіх умовах (діти ≤ 5 років)

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

- у стаціонарних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
- в амбулаторних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
- в усіх умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку)
- у стаціонарних умовах (діти ≤ 5 років)
- в амбулаторних умовах (діти ≤ 5 років)
- в усіх умовах (діти ≤ 5 років)

III. Яка точність діагностики LF-LAM для діагностики ТБ у дорослих з прогресуючим захворюванням ВІЛ, незалежно від ознак та симптомів ТБ?

- у стаціонарних умовах кількість клітин CD4 ≤ 200
- в амбулаторних умовах кількість клітин CD4 ≤ 200
- в усіх умовах кількість клітин CD4 ≤ 200
- у стаціонарних умовах кількість клітин CD4 ≤ 100
- в амбулаторних умовах кількість клітин CD4 ≤ 100
- в усіх умовах кількість клітин CD4 ≤ 100

IV. Чи може використання LF-LAM у ВІЛ-позитивних дорослих зменшити смертність, пов'язану з прогресуючою ВІЛ-хворобою?

- в усіх умовах
- у стаціонарних умовах
- в амбулаторних умовах
- в осіб з кількістю клітин CD4 ≤ 200
- у стаціонарних умовах кількість клітин CD4 ≤ 200
- в амбулаторних умовах кількість клітин CD4 ≤ 200
- в осіб з кількістю клітин CD4 ≤ 100
- у стаціонарних умовах кількість клітин CD4 ≤ 100
- в амбулаторних умовах кількість клітин CD4 ≤ 100

Додаткові питання:

- Які порівняльні витрати, доступність та економічна ефективність впровадження LF-LAM (AlereLAM проти FujiLAM)? – на основі огляду опублікованої літератури та оцінок.
- Чи є можливі наслідки для принципу рівності пацієнтів від впровадження LF-LAM (AlereLAM проти FujiLAM)? – на основі огляду опублікованої літератури та оцінок.
- Які наслідки щодо прав людини від впровадження LF-LAM? – на основі огляду опублікованої літератури та порівняльного аналізу двох доступних LF-LAM (AlereLAM проти FujiLAM)

ними учасниками», а дослідження, що включали як осіб із симптомами ТБ, так і осіб без симптомів (тобто зарахованих незалежно від симптомів), класифікували як «дослідження з невибраними учасниками». Усі дослідження проводилися в країнах з високою поширеністю ТБ/ВІЛ. Про позитивні результати AlereLAM повідомлялося відповідно до оновлених рекомендацій виробника щодо інтерпретації тестів (класифіковано за шкалою від 1 до 4, залежно від інтенсивності смуги). Чутливість та специфічність оцінювали на предмет позитивності за 1 класом на оновленій картці еталонної шкали (що відповідає 2 класу на попередній картці еталонної шкали, інтенсивність смуги оцінювалася за шкалою від 1 до 5). Чутливість і специфічність були

оцінені на граничному рівні 1 для визначення позитивності на оновленій картці контрольної шкали (відповідає шкалі 2 на попередній картці контрольної шкали, у якій інтенсивність смуг оцінювалася за шкалою від 1 до 5). Усі аналізи були виконані відповідно до мікробіологічного контрольного стандарту.

Деталі досліджень, включених до поточного аналізу, наведені в **Додатку 2**.

Оцінка якості діагностичних досліджень точності-2 (QUADAS-2), призначена для цього огляду, була використана для оцінки якості включених досліджень [11]. Інструмент складається з чотирьох доменів: вибір пацієнта, тест на індекс, еталонний стандарт, потік і терміни (домен потоку та часу включає диференційну

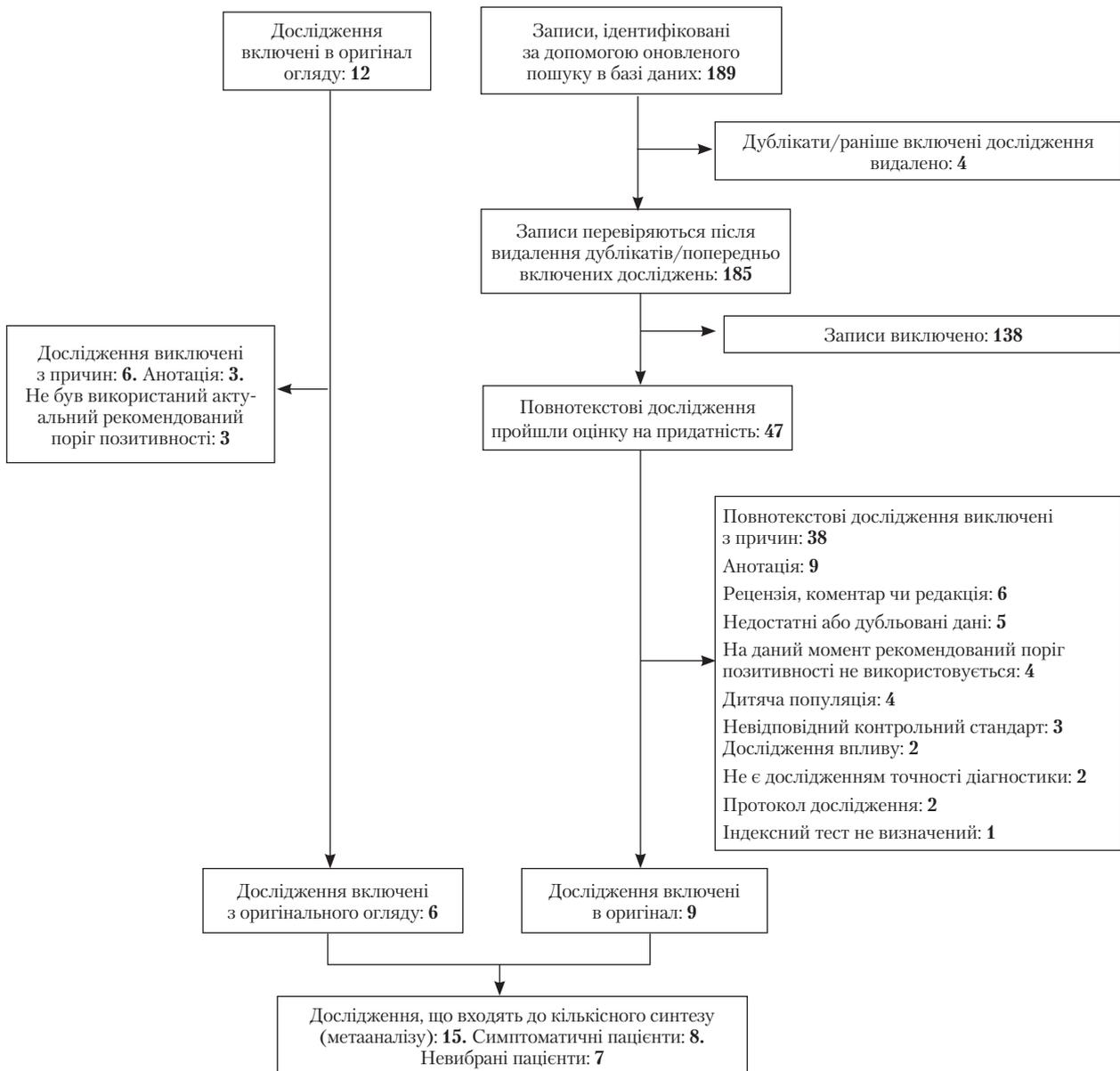


Рис. 2. Блок-схема досліджень в огляді

перевірку стану ТБ для учасників дослідження). Всі домени були оцінені на предмет ризику зсуву, а перших три домени були оцінені на предмет побоювань щодо застосування. Спочатку було розроблено керівництво з оцінки питань в кожній галузі, після чого один автор огляду випробував інструмент з двома включеними дослідженнями та допрацював інструмент QUADAS-2. Два автори рецензування незалежно здійснили оцінки QUADAS-2. Будь-які незгоди були вирішені шляхом обговорення або консультацій з третім автором рецензії.

Більш детально про оцінку якості доказів йдеться у **Веб-додатку 1. Звіт про систематичний огляд: Аналіз LF-LAM для виявлення туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ: оновлений систематичний огляд.**

Докази використання аналізу FujiLAM були отримані за допомогою дослідження Фонду інноваційної нової діагностики (FIND), що оцінює діагностичну точність тесту на основі збережених зразків замороженої сечі PLHIV з Гани, Південної Африки та В'єтнаму. Діагностичну точність визначали на основі мікробіологічних контрольних стандартів (MRS) та складених контрольних стандартів (CRS), включаючи клінічні діагнози, порівняно з AlereLAM.

2.3. Отримані дані

У 15 включених дослідженнях було 6814 учасників, з яких 1761 (26%) мав ТБ. Вісім досліджень оцінювали точність AlereLAM для діагностики туберкульозу в учасників з ознаками та симптомами ТБ у цих дослідженнях брали участь

3449 учасників, з них 1277 (37%) мали ТБ. Сім досліджень оцінювали точність AlereLAM для діагностики невивраних учасників, які мали або не мали ознак та симптомів ТБ при реєстрації; у цих дослідженнях було задіяно 3365 учасників, з яких 439 (13%) мали ТБ.

Усі дослідження проводилися в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ, які були зараховані до країн з низьким або середнім рівнем доходу. Дослідження мали суттєві відмінності за такими характеристиками: досліджувана популяція («дослідження з учасниками симптоматики» та «дослідження з невивраними учасниками»), умови (стаціонарні проти амбулаторних), середня кількість клітин CD4, поширеність ТБ, включення та виключення учасників на основі можливості виробляти мокротиння, а також включення пацієнтів на основі їх обстеження на легеневої ТБ або/та позалегенової ТБ.

Більшість досліджень повідомили, що дійсний результат AlereLAM був отриманий при першій спробі всіх тестів. Незрозумілі результати тесту (< 1%) були зареєстровані тільки в трьох дослідженнях [12–14].

2.4. Підсумок результатів

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

- у *стаціонарних умовах* чутливість 52% (40–64%)⁸ та специфічність 87% (78–93%) (PICO 1a);
- в *амбулаторних умовах* чутливість 29% (17–47%) та специфічність 96% (91–99%) (PICO 1b); а також
- в *усіх* умовах чутливість складала 42% (31–55%) та специфічність 91% (85–95%) (PICO 1c).

Для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, незалежно від ознак та симптомів туберкульозу, діагностична точність AlereLAM виглядає таким чином:

- у *стаціонарних умовах* чутливість 62% (41–83%) та специфічність 84% (48–96%) (PICO 2a);
- в *амбулаторних умовах* чутливість 31% (18–47%) та специфічність 95% (87–99%) (PICO 2b); а також
- в *усіх* умовах чутливість складала 35% (22–50%) та специфічність 95% (89–98%) (PICO 2c).

Для діагностики ТБ у дорослих з прогресуючим захворюванням на ВІЛ, незалежно від ознак

та симптомів ТБ, діагностична точність AlereLAM (доступні обмежені дані):

- у *стаціонарних умовах* кількість клітин CD4 ≤ 200 , чутливість 64% (35–87%) та специфічність 82% (6793%) (одне дослідження, PICO 3a);
- в *амбулаторних умовах* кількість клітин CD4 складала ≤ 200 , чутливість 21% (8–48%) та специфічність 96% (89–99%) (PICO 3b);
- в *усіх* умовах, кількість клітин CD4 ≤ 200 , чутливість 26% (9–56%) та специфічність 96% (87–98%) (PICO 3c);
- у *стаціонарних умовах* кількість клітин CD4 ≤ 100 , чутливість 57% (33–79%) та специфічність 90% (69–97%) (PICO 3d);
- в *амбулаторних умовах* кількість клітин CD4 складала ≤ 100 , чутливість 40% (20–64%) та специфічність 87% (6894%) (PICO 3e); і
- в *усіх* умовах кількість клітин CD4 складала ≤ 100 , чутливість 47% (30–64%) та специфічність 90% (77–96%) (PICO 3f).

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

- в *усіх* умовах, включаючи всіх дітей, для індивідуальних досліджень показники чутливості та специфічності були:
 - 42% (15–72%) та 94% (73–100%) (одне дослідження, проведене в амбулаторних умовах);
 - 56% (21–86%) та 95% (90–98%) (одне дослідження, проведене у стаціонарних умовах); а також
 - 43% (23–66%) та 80% (69–88%) (одне дослідження, проведене як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах).

Для використання AlereLAM для зниження смертності, пов'язаної з перенесеною ВІЛ-хворобою (два рандомізовані дослідження):

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

У табл. 2 представлені об'єднані результати чутливості та специфічності для AlereLAM щодо мікробіологічного керівного стандарту, згрупованого за популяцією дослідження, діагностики ТБ серед «симптоматичних учасників» та діагностики ТБ серед «невивраних учасників».

Більш детальна інформація про результати наведена в **Онлайн-Додатку 1: Звіт про систематичний огляд: Ліпоарабіноманновий тест бокового зсуву (LF-LAM) для виявлення туберкульозу в осіб, які живуть з ВІЛ: оновлений систематичний огляд.**

Вилучені докази та результати оцінки якості були структуровані в Оцінці рекомендацій

⁸ Цифри в дужках показали 95% достовірний інтервал (CrI).

Таблиця 2. AlereLAM об'єднана чутливість і специфічність для діагностики туберкульозу залежно від досліджуваної популяції

Тип аналізу	Симптоматичні учасники				Невибрані учасники			
	Дослідження, n (загальна кількість учасників)	Учасники з ТБ, абс. (%)	Об'єднана чутливість (95 % CI)	Об'єднана специфічність (95 % CI)	Дослідження, n (загальна кількість учасників)	Учасники з ТБ, абс. (%)	Об'єднана чутливість (95 % CI)	Об'єднана специфічність (95 % CI)
Загалом	8 (3449)	1277 (37)	42 % (31–55 %)	91 % (85–95 %)	7 (3365)	432 (13)	35 % (22–50 %)	95 % (89–98 %)
<i>За налаштуванням</i>								
Стационарне	6 (2253)	868 (39)	52 % (40–64 %)	87 % (78–93 %)	3 (537)	159 (30)	62 % (41–83 %)	84 % (48–96 %)
Амбулаторне	4 (1196)	409 (34)	29 % (17–47 %)	96 % (91–99 %)	6 (2828)	273 (10)	31 % (18–47 %)	95 % (87–99 %)
<i>За кількістю клітин CD4</i>								
CD4 > 200	3 (738)	163 (22)	16 % (8–31 %)	94 % (81–97 %)	1 (156) ^a	11 (7)	Не застосовується	Не застосовується
CD4 ≤ 200	4 (1825)	722 (40)	45 % (31–61 %)	89 % (77–94 %)	2 (706)	82 (12)	26 % (9–56 %)	96 % (87–98 %)
CD4 > 100	4 (1519)	425 (28)	17 % (10–27 %)	95 % (89–98 %)	4 (952)	115 (12)	20 % (10–35 %)	98 % (95–99 %)
CD4 ≤ 100	4 (1239)	512 (41)	54 % (38–69 %)	88 % (77–94 %)	3 (417)	130 (31)	47 % (40–64 %)	90 % (77–96 %)
CD4 101–200	4 (586)	210 (36)	24 % (14–38 %)	90 % (77–96 %)	1 (103) ^b	13 (13)	Не застосовується	Не застосовується
<i>За допомогою CD4 та налаштування</i>								
CD4 ≤ 200 стаціонарних пацієнтів	2 (1009)	348 (34)	54 % (34–73 %)	80 % (58–91 %)	1 (54) ^c	14 (26)	Не застосовується	Не застосовується
CD4 ≤ 100 стаціонарних пацієнтів	2 (734)	270 (37)	61 % (40–78 %)	81 % (61–91 %)	2 (200)	84 (42)	57 % (33–79 %)	90 % (69–97 %)
CD4 101–200 стаціонарних пацієнтів	2 (275)	78 (28)	32 % (16–57 %)	81 % (55–92 %)	1 (9) ^d	4 (44)	Не застосовується	Не застосовується
CD4 ≤ 200 амбулаторних хворих	1 (249) ^f	97 (39)	Не застосовується	Не застосовується	2 (652)	68 (10)	21 % (8–48 %)	96 % (89–99 %)
CD4 ≤ 100 амбулаторних хворих	1 (121) ^g	48 (40)	Не застосовується	Не застосовується	2 (217)	46 (21)	40 % (20–64 %)	87 % (68–94 %)
CD4 101–200 амбулаторних хворих	1 (128) ^h	51 (40)	Не застосовується	Не застосовується	1 (94) ^e	9 (10)	Не застосовується	Не застосовується

Примітка. AlereLAM: Аналіз lineargabinomannap на туберкульоз Alere Determine™; CI: достовірний інтервал; ТБ: туберкульоз.

a — Bjerrum (2015) [15], чутливість 27% (6–61%); специфічність 99% (96–100%).

b — Bjerrum (2015) [15], чутливість 38% (14–68%); специфічність 99% (94–100%).

c — Bjerrum (2015) [15], чутливість 64% (35–87%); специфічність 82% (67–93%).

d — Bjerrum (2015) [15], чутливість 75% (19–99%); специфічність 100% (48–100%).

e — Bjerrum (2015) [15], чутливість 22% (3–60%); специфічність 99% (94–100%).

f — Peter (2015) [12], чутливість 24% (16–33%); специфічність 94% (89–97%).

g — Peter (2015) [12], чутливість 30% (18–46%); специфічність 93% (85–98%).

h — Peter (2015) [12], чутливість 18% (8–31%); специфічність 95% (87–99%).

(GRADE) на основі кожного питання PICO; подробиці наведені в **Веб-додатку 2: Профілі GRADE (таблиці доказів)**.

2.5. Економічні оцінки LF-LAM для діагностики ТБ в осіб, що живуть з ВІЛ

Було проведено систематичний огляд економічних оцінок тесту сечі LF-LAM для діагностики туберкульозу в осіб, що живуть з ВІЛ. Мета цього огляду полягала в тому, щоб узагальнити поточні факти та зрозуміти витрати, економічність та доступність (з точки зору обмеженості бюджету) впровадження LF-LAM для діагностики туберкульозу серед ВІЛ-позитивних груп населення. Ідентифіковано шість досліджень, які були проведені в Африці на південь від Сахари. Методи дослідження та популяції були неоднорідними, оцінюючи низку діагностичних алгоритмів, і лише чотири дослідження оцінювали економічну ефективність. Дослідження було зосереджено виключно на використанні AlereLAM як єдиного комерційно доступного LF-LAM.

Економічні докази впровадження та розширення LF-LAM обмежені. Проведені дослідження демонструють стійку тенденцію, припускаючи, що LF-LAM може бути економічно ефективним у популяції африканських дорослих, що живуть з ВІЛ (особливо серед госпіталізованих пацієнтів). Граничні значення готовності платити (WTP), використані в чотирьох дослідженнях економічної ефективності, розрізнялися: у двох дослідженнях в Південній Африці та Уганді використовувалися порогові значення валового внутрішнього продукту (ВВП) на душу населення, одне дослідження в Мозамбіку з використанням триразового ВВП на душу населення і найбільше нещодавно опубліковане дослідження з використанням додаткових коефіцієнтів рентабельності (ICER) антиретровірусної терапії другої лінії (АРТ). Виявивши лише кілька досліджень та розбіжності в моделюванні підходів, припущень, оцінюваних алгоритмів діагностики, аналітичних методах та настройках дослідження, узагальнення цих досліджень до інших параметрів є тяжким.

Три дослідження оцінили економічну ефективність серед госпіталізованих ВІЛ-позитивних дорослих. У всіх цих дослідженнях передбачалося, що алгоритми, які містять LF-LAM, можуть бути економічно ефективними в усіх країнах та моделях, що оцінюються, включаючи Малаві, Південну Африку та Уганду.

Лише одне дослідження здійснило спеціальну оцінку економічної ефективності в амбулаторних

групах, а ще одне оцінило економічну ефективність у змішаній стаціонарній та амбулаторній популяції. Таким чином, дані про економічну ефективність LF-LAM серед амбулаторних закладів ще більш обмежені, ніж для стаціонарів. Однак обидва аналізи припускали, що алгоритми, що містять LF-LAM, можуть бути економічно ефективними в межах оцінюваних параметрів (Мозамбік та Уганда) та враховуючи обраний для досліджень поріг WTP (потрійний ВВП та ВВП відповідно).

При аналізі чутливості моделі було виявлено, що LF-LAM залишається економічно ефективним за більшістю оцінених змінних та сценаріїв. Включення витрат, пов'язаних із наслідком лікування ART та ВІЛ, призвело до збільшення ICER, оскільки витрати на діагностику туберкульозу складають лише незначну частку від загальних витрат на охорону здоров'я для PLHIV. Додаткові ключові параметри, які можуть вплинути на економічну ефективність, включають поширеність ТБ і діагностичний вихід, цільову популяцію та специфічність LF-LAM, вартість лікування ТБ та ВІЛ й очікувану тривалість життя після ТБ, а також часовий інтервал. Існує невизначеність щодо витрат. Єдине докладне низьковитратне дослідження, опубліковане в 2018 році, оцінює вартість одного тесту для впровадження LF-LAM у 23 долари США, що в кілька разів вище, ніж оцінки, використані в аналізі економічної ефективності (2–4 долари США). Ці витрати були частково зумовлені витратами на сайті, які необхідні для забезпечення якісного проведення випробувань у місці надання медичної допомоги. Крім того, це дослідження проводилося тільки в амбулаторних умовах, і докладні мікропроцеси, що стосуються реалізації алгоритмів LF-LAM для госпіталізованих пацієнтів, ще не проводилися.

Поточні дані підтверджують, що LF-LAM може бути рентабельним серед госпіталізованих людей, хворих на ВІЛ, із симптомами туберкульозу або без них у країнах Південної Сахари. Тим не менше слід застосовувати обережність при екстраполяції з невеликої кількості досліджень, і можуть бути необхідні додаткові місцеві докази та економічна оцінка, оскільки країни вирішують, чи потрібно використовувати LF-LAM для різних груп населення.

Більш детальна інформація про економічні оцінки тесту наведена у **Веб-додатку 3: Економічні оцінки аналізу ліпоарабіноманнану сечі в латеральному потоці для діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих: Оновлений систематичний огляд**.

2.6. Перспективи тестування LF-LAM: результати якісного дослідження

Для якісного дослідження перспектив користувачів протягом лютого та березня 2019 р. було проведено 15 напівструктурованих інтерв'ю з клініцистами, медсестрами, співробітниками програм, працівниками лабораторії та адвокатами пацієнтів у Кенії, Південній Африці та Уганді. Ці країни були обрані тому, що у них розроблена політика щодо LF-LAM. Більшість інтерв'ю проводились по телефону; отже, неможливо було б триангулювати дані інтерв'ю з іншими доказами, зазвичай зібраними за допомогою етнографічних підходів (наприклад, багаторазове інтерв'ю та неофіційні бесіди на одному об'єкті, спостереження чи відвідування сайтів). Для розуміння всіх перспектив та практик діагностики ТБ в PLHIV потрібні більш поглиблені дослідження на місцях з інтерв'ю віч-на-віч (включаючи PLHIV та їх вихователів). Дослідження було зосереджено винятково на використанні AlereLAM як єдиного комерційно доступного LF-LAM.

Результати показали, що LF-LAM чітко відповідає потребам та відіграє важливе значення для популяції, в якій важко діагностувати ТБ. Учасники розглядали по-різному характеристики тесту, зразок, час виконання, простоту використання, вартість, інфраструктуру та вимоги до обслуговування. Відповідно до глобального дискурсу про LF-LAM учасники цього дослідження, як правило, розглядали LF-LAM як простий у використанні швидкий тест, який вимагає невеликого обслуговування та обладнання, а головне, покладається на мокроту, а не на сечу — зразок, який доступніший та безпечніший. Проте передбачувані переваги зразка, час виконання, зручність для користувача, вартість і вимоги до технічного обслуговування також можуть створювати проблеми, залежно від конкретної ситуації та можливостей, в яких використовується тест. Наприклад, зразок сечі є безпечнішим, доступнішим та менш стигматизованим, ніж мокрота, але не кожен може зібрати зразок сечі (наприклад, для пацієнтів, прикутих до ліжка, необхідні катетери), отримати його (наприклад, зневоднені пацієнти з сепсисом не можуть помічатися), адекватно виміряти його (наприклад, у деяких випадках крапельниця, надана в тестовому наборі, була недостатньо точною і була потрібна мікропіпетка) або знайти приватне і чисте місце, в якому можна провести тест (наприклад, у сільських лікарнях не обов'язково є туалети або проточна вода для пацієнтів). Так само, вимоги до інфраструктури мінімальні, але все ще можуть виникнути проблеми з запасами, відсутністю ємностей для сечі та терміном збері-

гання. Хоча передбачається, що час обробки складає всього 25 хв, у багатьох випадках лікування не починається до наступного дня.

Іншим важливим завданням, з яким стикаються користувачі тесту, є неоптимальна чутливість тесту, перехресні реакції та труднощі з читанням слабких результатів (1-й клас). Отримані результати показали, як лікарі та медсестри будують впевнені у результатах тестів:

- переконатися в тому, що тест вкладається в алгоритм та міркування лікаря, а не медсестри, яка проводить тест; і
- використання результатів тесту в поєднанні з клінічною підозрою на туберкульоз або іншими доказами у випадку безсимптомних пацієнтів.

Необхідно провести більше досліджень, щоб зрозуміти наслідки такої практики. Незважаючи на ці проблеми, LF-LAM забезпечує необхідну впевненість, крім клінічних підозр у тяжкохворих пацієнтів, де реальна проблема полягає в прийомі таблеток, побічних ефектах та тяжких ускладненнях під час лікування.

У цілому результати якісного дослідження свідчать про те, що вигоди переважають проблеми, особливо з огляду на відсутність життєздатних діагностичних альтернатив для цієї групи пацієнтів. Важливо відзначити, що ці результати також показують, що необхідно звернути увагу на те, як функціонує діагностика. Незважаючи на те, що технологія швидша, простіша у використанні та дешевша, ніж існуюча діагностика, це не означає, що вона обов'язково є більш успішною у впровадженні.

Деякі користувачі також зазначили, що обмежувальні критерії прийнятності керівних принципів ВООЗ 2015 р. [9] означають, що уповноважені особи сприймають тест як такий, що призначений тільки для конкретних ситуацій, та не вважають його пріоритетним. Водночас тест несе в собі неявний ризик виявлення низької ефективності програм ВІЛ; наприклад, обмеження використання кількості клітин CD4 нижче 100 є небажаним.

Фактор того, що країни не люблять визнавати, що у них багато таких хворих пацієнтів. Взяті разом, ці два аспекти означають, що, на думку деяких респондентів, тест недоступний в тій мірі, в якій він має бути. Крім того, підрахунок клітин CD4 широко не використовується для визначення придатності тестування LF-LAM. На сьогодні скринінг симптомів, госпіталізація та оцінка того, чи виглядає пацієнт хворим, використовуються для визначення, чи має пацієнт право на тестування LF-LAM, а не на кількість клітин CD4, яке в багатьох місцях зазвичай не-

доступно або не встановлено, щоб уникнути затримок за часом.

Хоча учасники дослідження вказали, що будуть цінувати поліпшену чутливість в новому тесті, вони також застерегли від збільшення складності та часу виконання, якщо тест повинен бути виконаний в умовах закладу первинної медико-санітарної допомоги.

Більш детальна інформація про результати наведена в **Онлайн-Додатку 4: Звіт про перспективи користувачів з тестування LF-LAM: результати якісного дослідження.**

2.7. Формулювання рекомендацій

Докази були синтезовані та представлені у таблицях доказів GRADE. Структура доказів для прийняття рішень (EtD) була використана для полегшення розгляду доказів та розробки структурованих та прозорих рекомендацій. Рішення щодо напрямку та сили рекомендацій також приймалися за допомогою структури EtD, як детально описано в **Онлайн-Додатку 5: Докази структур прийняття рішень.**

Факторами, які впливали на напрям та силу рекомендації, були:

- пріоритет проблеми;
- точність тесту;
- баланс між бажаними та небажаними ефектами;
- визначеність:
 - докази точності випробувань;
 - докази прямої користі та шкоди від тесту;
 - керівництво за результатами випробувань;
 - зв'язок між результатами випробувань та управлінням;
- упевненість у цінностях та уподобаннях та їх мінливість;
- вимоги до ресурсу;
- ефективність витрат;
- капітал;
- прийнятність; та
- здійсненність.

Ці фактори обговорюються нижче.

2.7.1. Пріоритет проблеми

GDG вважає, що наслідки проблеми (тобто підвищення захворюваності та смертності) є серйозними та нагальними. ТБ залишається основною причиною госпіталізації та внутрішньолікарняної смертності серед PLHIV, незважаючи на розширення доступу до АРТ [16]. Вкрай бажано провести діагностичні тести на ТБ, які не мають мокротиння і які можна проводити в умовах лікування, щоб звузати діагностичний розрив та забезпечити своєчасне лікування. Виявлення мікобактеріального антигену в сечі є багатообіцяючим, оскільки це дало б змогу встановити

діагноз ТБ, який не є специфічним для певної місцевості. Сечу легко збирати та зберігати, їй не вистачає ризиків для боротьби з інфекцією, пов'язаних зі збиранням мокротиння. LF-LAM був розроблений як простий тест надання медичної допомоги для діагностики активного ТБ при PLHIV. Цей аналіз не вимагає доступу до спеціального лабораторного обладнання, надає результат за 25 хв, відповідаючи на багато вимог бажаного профілю цільового продукту.

2.7.2. Точність тесту

Було оцінено об'єднану чутливість та специфічність, представлену в профілі доказів GRADE. Огляд включав лише дослідження з мікробіологічним керівним стандартом (культура або Xpert); не було оцінено показники ефективності за складеним керівним стандартом, що використовує мікробіологічну або клінічну інформацію для класифікації ТБ. Оцінку було зроблено в оригінальному огляді ВООЗ та Кохрана [9, 10] але виявлено незначну різницю щодо мікробіологічного керівного стандарту. Значна кількість випадків ТБ може не бути підтверджена мікробіологічними тестуванням (тобто може бути псевдо-негативним), якщо проводиться аналіз тільки мокротиння при оцінці пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, що може призвести до недооцінки чутливості. Крім того, при зменшенні кількості CD4-клітин найбільш хворі пацієнти можуть не мати можливості отримати зразок мокротиння або можуть хворіти на позалегеновий ТБ. Виключення цих останніх груп пацієнтів (тобто осіб без мокротиння) також може призвести до заниження чутливості. Вплив нетуберкульозних мікобактерій та інших факторів навколишнього середовища на специфічність тесту залишається незрозумілим, однак, ймовірно, вони можуть призвести до помилкових позитивних результатів. Лише одне дослідження було проведене за межами Африки на південь від Сахари.

2.7.3. Баланс між бажаними та небажаними ефектами

Потенційні переваги та шкода від клінічного використання LF-LAM були оцінені членами GDG. Розглянуте судження полягало в тому, що бажані ефекти зазвичай переважають небажані, за винятком групи «амбулаторних пацієнтів, незалежно від симптомів»; у цій групі бажані ефекти були незначними, а небажані — помірними.

- *Бажані ефекти:* Тест може бути проведений зі зразком сечі, яку легко зібрати поза лабораторією; таким чином, час на встановлення діагнозу може бути скороченим. Бажаний ефект тесту може бути посиленним тим, що

в умовах обмежених ресурсів у певної частки хворих на ТБ може бути діагностовано LF-LAM не за допомогою рекомендованого ВООЗ швидкого діагностичного туберкульозного тесту (Xpert) внаслідок:

- тест мокроти Xpert має більш низьку чутливість до ВІЛ-позитивних, ніж ВІЛ-негативних осіб;
- пацієнти можуть не мати можливості виробляти мокротиння; а також
- пацієнти можуть не мати доступу до Xpert.
- **Небажані ефекти:** LAM сечі не дає інформації про стійкість до лікарських засобів; таким чином, позитивний результат (як справжній позитивний, так і хибнопозитивний) потребує додаткового тестування (наприклад, через Xpert або культуру) для виявлення доказів фенотипічної або молекулярної стійкості до лікарських засобів. Оскільки чутливість тесту сечі LAM не дає змоги ідентифікувати всі випадки *Mycobacterium tuberculosis*, після негативного результату може знадобитися додаткове тестування (яке може бути істинно негативним або хибно негативним).

2.7.4. Достовірність доказів

Достовірність доказів точності тесту була оцінена як дуже низька або помірна. Достовірність даних про прямі вигоди та шкоду від тесту була оцінена як помірна.

2.7.5. Достовірність управління

Для впевненості керівництва за результатами випробувань група зосередилася на тому, чи має управління відрізнятися, якщо воно буде керуватися результатами тесту. З огляду на цей фактор визначеність була визначена як помірна.

Для впевненості зв'язку між результатами тестування та управлінням група оцінювала, наскільки швидко та ефективно результати тестування перенесуться на управлінські рішення. З огляду на цей фактор визначеність була визначена як помірна.

2.7.6. Упевненість у цінностях та уподобаннях та їх мінливість

Судження полягало в тому, що немає ніякої важливої невизначеності або мінливості в тому, як основні групи зацікавлених сторін оцінюють діагностичну точність LF-LAM. Основними групами зацікавлених сторін є медичні працівники, менеджери охорони здоров'я та пацієнти.

2.7.7. Вимоги до ресурсу

Щодо вимог до ресурсів колегія відповіла на три питання:

- Наскільки великі вимоги до ресурсів для запровадження тесту?
- Яка достовірність даних про потреби в ресурсах?
- Економічна ефективність втручання сприяє втручанням або порівнянню?

Рішення коливалось між «невідомо» і «помірна». Комісія провела широку дискусію щодо рівня ресурсів, які потрібні для тестування, і порушила кілька питань; наприклад:

- хоча впровадження в лікарнях пов'язане з відносно низькими додатковими витратами, впровадження в слабкій системі охорони здоров'я буде коштувати дорожче;
- необхідно враховувати економію витрат на уникнення передачі;
- витрати змінюватимуться залежно від того, реалізується LF-LAM самостійно або як частина діагностичного каскаду; і
- витрати залежатимуть від контексту.

2.7.8. Ефективність витрат

Питання було в тому, чи сприяє економічна ефективність втручанням або порівнянню? Судження коливалися від «варіюється» до «не знаю». Одне із занепокоєнь, яке викликала група, полягало в тому, що «доступні лише дані про економічну ефективність для Африки».

2.7.9. Рівність

Члени GDG розглядали, чи вплине на LF-LAM позитивний чи негативний вплив на доступ до медичної допомоги (наприклад, чи вдасться застосувати тест на віддалених рівнях охорони здоров'я або шляхом самоуправління). У більшості випадків рівність оцінювалася як «збільшена» та «ймовірно, підвищена» для різних груп пацієнтів, за винятком «амбулаторних хворих, незалежно від симптомів», для яких було прийнято рішення, що рівність «ймовірно, знижується», з огляду на частоту помилкових позитивних результатів для цієї групи пацієнтів. З огляду на те, що це універсальний тест, він може зменшити нерівність. Пацієнти з позалегеновим ТБ вже перебувають в невідгідному становищі, і аналіз може поліпшити лікування цих пацієнтів.

2.7.10. Прийнятність

Щодо прийнятності, колегія розглядала, чи буде прийнятним новий тест для всіх зацікавлених сторін, таких як медичні працівники, менеджери охорони здоров'я та пацієнти. Було прийнято рішення, що тест буде в цілому прийнятним.

2.7.11. Придатність

З точки зору придатності група розглядала можливість запровадження тесту LF-LAM. Було

прийнято рішення, що тест буде в цілому придатним.

Більш детальна інформація про перехід від доказів до рекомендацій наведена в **Онлайн-Додатку 5: Докази структур прийняття рішень**.

2.8. Управління конфліктом інтересів

Кожному з потенційних членів GDG було запропоновано подати заповнену форму декларацій про інтереси (DOI) та надати резюме навчальної програми (CV) перед запрошенням стати членом GDG. Крім того, було проведено скорочений та зосереджений пошук в Інтернеті, «щоб виявити будь-які очевидні суспільні суперечки чи інтереси, які можуть призвести до компрометуючої ситуації для ВООЗ та відповідного експерта». Резюме, DOI та інформація, отримана з Інтернету, були оцінені членами керівного комітету, щоб визначити, чи існував або може бути конфлікт інтересів (COI), і, якщо так, чи потрібен план управління. Керівництво COI базувалося на керівних принципах ВООЗ щодо DOI для експертів [17], консультаціях один на один із членом Команди з питань етики з Управління з питань дотримання, управління ризиками та етики ВООЗ та Керівництві ВООЗ щодо розробки керівних принципів [18].

Були розглянуті як фінансові, так і нефінансові інтереси. «Значний» COI включає:

- «інтелектуальна упередженість», коли людина, можливо, неодноразово займала публічну позицію щодо розглядуваного питання, що може вплинути на об'єктивність та незалежність індивіда в процесі розробки глобальної політики;
- участь у дослідженні чи публікації матеріалів, що стосуються розглядуваного питання; і
- грошова винагорода вище 5000 доларів.

З очевидних причин розробники будь-якого аналізу ніколи не беруть участь у процесі розробки політики.

Деталі про результати оцінки ICO наведені в **Додатку 3: Оцінка конфлікту інтересів**.

2.9. Прийняття рішень GDG

14–16 травня 2019 р. Глобальна програма боротьби з ТБ провела конференцію в Женеві (Швейцарія) засідання GDG, щоб розглянути докази використання LF-LAM. Нарада проходила під головуванням експерта з узагальнення доказів. Рекомендації розроблялися на основі консенсусу членів GDG, де це можливо. Коли досягти консенсусу неможливо, відбувалося голосування. Наприклад, **Онлайн-Додаток 5** показує результат голосування за PICO 1a, де результатом бажаних ефектів був «Помірний» —

7 (включаючи крісло) та «Великий» — 6; а голосування щодо доцільності було «Ймовірно, так» — 5, «Так» — 6, «Відмінно» — 1 та «Утримався» — 1.

Заяви DOI були узагальнені головою на початку засідання. Вибраних осіб із інтелектуальною чи дослідницькою участю (або обох) було запрошено як осіб з технічних ресурсів для надання технічного вкладу та відповіді на технічні питання. Ці особи не брали участі у процесі GRADE та були виключені з групових дискусій при розробці рекомендацій.

На панелі також було розглянуто дані про використання FujiLAM. GDG визнала, що початкові результати використання цього аналізу на збережених зразках замороженої сечі з PLHIV є багатообіцяючими, з урахуванням об'єднаної чутливості у ВІЛ-позитивних людей приблизно на 30% вище, ніж у Alere Determine™. Однак GDG зазначила, що аналіз FujiLAM на цей момент не є комерційно доступним і що для цього аналізу немає даних про ціну, вартість та економічну ефективність. Крім того, немає даних про діагностичну точність, доцільність та прийнятність з налаштувань передбачуваного використання. Таким чином, група не змогла розробити рекомендації щодо аналізу FujiLAM.

Коли аналіз FujiLAM стане комерційно доступним, GDG може бути зібрана повторно, де будуть розроблені рекомендації і будуть отримані додаткові дані про його діагностичну точність, а також дані про доцільність і прийнятність з налаштувань передбачуваного використання.

На основі консенсусу, досягнутого на засіданні 14–16 травня 2019 р., керівний комітет розробив проект керівних документів, після чого був всебічно виправлений та прокоментований членами GDG. Проект також був розглянутий Групою зовнішнього нагляду, щоб виявити будь-які помилки або упущення, зібрати коментарі щодо чіткості конкретних питань і наслідків їх реалізації.

Рекомендації щодо політики ВООЗ, розроблені в результаті процесу узагальнення доказів GDG, представлені нижче.

2.10. Рекомендації політики ВООЗ

У *стаціонарних умовах* ВООЗ не рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:

- з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або нелегеневого) (**сильна** рекомендація; низька достовірність даних щодо точності тесту) [1]; або⁹

⁹ Цифри в квадратних дужках вказують номер відповідної таблиці EtD.

- з перенесеною ВІЛ-хворобою¹⁰ або тяжкохворими¹¹ (**сильна** рекомендація; помірна впевненість у свідченнях про ефекти втручання) [1]; або
- незалежно від ознак та симптомів туберкульозу та з кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм³ (**настійна** рекомендація; помірна достовірність даних щодо точності тесту) [2].

В *амбулаторних умовах* ВООЗ пропонує використовувати LF-LAM для діагностики активного ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:

- з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або нелегеневого) або тяжкохворих (**умовна** рекомендація; низька достовірність даних щодо точності тесту) [3]; та
- незалежно від ознак та симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм³ (**умовна** рекомендація; дуже низька достовірність даних щодо точності тесту) [4].

В *амбулаторних умовах* ВООЗ не рекомендує використовувати LF-LAM для діагностики ТБ у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей:

- без оцінки ТБ симптомів (**настійна** рекомендація; дуже низька достовірність даних щодо точності тесту) [5];
- без симптомів ТБ та невідомої кількості клітин CD4, що перевищує або дорівнює 200 клітин/мм³ (**настійна** рекомендація; дуже низька достовірність даних щодо точності тесту) [6]; а також
- без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100–200 клітин/мм³ (**умовна** рекомендація; дуже низька достовірність даних щодо точності тесту) [7].

Примітка

- Розглянуті дані та рекомендації стосуються тільки використання AlereLAM, оскільки інші внутрішні аналізи на основі LAM не були належним чином перевірені або використані поза обмежених параметрів досліджень. Будь-який новий або загальний аналіз на основі LAM має пройти адекватну валідацію в умовах передбачуваного використання.
- Усі пацієнти з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу, у яких виділяється мокротиння, повинні надати як мінімум один зразок мокротиння для аналізу Xpert® MTB/RIF (Ultra) в якості початкового діагностич-

ного тесту. Сюди також входять діти та підлітки, що живуть з ВІЛ, які можуть надати зразок мокротиння.

- Ці рекомендації стосуються також підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, на основі узагальнення даних про дорослих, враховуючи дуже обмежені дані для цих груп населення.
- LF-LAM слід використовувати як доповнення до клінічного судження у поєднанні з іншими тестами. Його не слід використовувати в якості заміни або тріажного тесту. Більш детальна інформація наведена в **Додатку 1**.

3. ПЛАН ОНОВЛЕННЯ КЕРІВНИХ ПРИНЦИПІВ

Поточні рекомендації будуть оновлені з часом, якщо будуть створені нові докази щодо використання наявного в даний час аналізу (AlereLAM) або появи на ринку нових версій аналізу. Середній термін оновлення існуючих вказівок становить 3–5 років. У разі якщо аналіз FujiLAM стане комерційно доступним раніше і з'являться додаткові дані про ефективність тесту в клінічних умовах, GDG може бути повторно зібраний раніше, щоб перевірити докази діагностичної точності, здійсненності та прийнятності налаштувань передбачуваного використання і розробити рекомендації щодо застосування аналізу.

4. ПРІОРИТЕТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пріоритети досліджень виглядають таким чином:

- розробити прості, більш точні тести, засновані на виявленні LAM, з потенціалом використання для ВІЛ-негативних груп населення;
- оцінити використання LF-LAM при PLHIV без ознак та симптомів ТБ;
- оцінити використання LF-LAM у дітей та підлітків із ВІЛ;
- оцінити поєднання паралельного використання LF-LAM та швидкої якісної системи підрахунку клітин CD4;
- провести дослідження впровадження прийнятності, масштабування і впливу LF-LAM у звичайних клінічних умовах;
- провести якісне дослідження перспектив користувача LF-LAM щодо питань доцільності, доступності та рівності;
- провести дослідження впровадження LF-LAM, інтегрованого в пакети допомоги при ВІЛ;
- оцінити ефективність LF-LAM у міру розвитку епідемії ВІЛ-інфекції та госпіталізації більшої кількості людей, які отримують лікування з придушенням вірусного навантаження;
- оцінити економічну ефективність LF-LAM; і
- оцінити інші швидкі тести на основі LAM, такі як FujiLAM.

¹⁰ Статус «тяжкохворий» визначають на основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв, температура понад 39 °C, частота серцевих скорочень понад 120/хв і неможливість ходити без допомоги.

¹¹ Статус «тяжкохворий» визначають на основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв, температура понад 39 °C, частота серцевих скорочень понад 120/хв і неможливість ходити без допомоги.

5. ПУБЛІКАЦІЯ, РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА РЕАЛІЗАЦІЯ

Ці керівні принципи будуть поширюватися через електронні списки розсилки Глобальної програми боротьби з ТБ у регіональні бюро ВООЗ, держави-члени, Партнерство «Зупинити туберкульоз» та інші зацікавлені сторони (включаючи Глобальну лабораторну ініціативу і Мережу наднаціональних референс-лабораторій

ВООЗ з туберкульозу). Вони також будуть опубліковані в Інтернеті на веб-сайтах Глобальної програми ВООЗ з туберкульозу, Департаменту ВООЗ з ВІЛ/СНІДу та гепатиту і Глобальної лабораторної ініціативи. Оновлена політика буде включена в мобільний додаток «Збірник керівних принципів ВООЗ і пов'язаних з ним стандартів», який є загальнодоступним і оновлюється на щорічній основі.

Список літератури

1. The End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015.— Geneva: World Health Organization; 2014. https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf.
2. Global tuberculosis report 2018.— Geneva: World Health Organization; 2018ю. https://www.who.int/tb/publications/global_report/Main_text_21Sept2018_v1.1.pdf?ua=1.
3. Brennan P.J. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuberculosis*.— 2003.— Vol. 83 (1–3).— P. 91–97. doi: 10.1016/s1472-9792(02)00089-6.
4. Briken V., Porcelli S.A., Besra G.S., Kremer L. Mycobacterial lipoarabinomannan and related lipoglycans: from biogenesis to modulation of the immune response // *Mol. Microbiol.*— 2004.— Vol. 53 (2).— P. 391–403. doi: 10.1111/ j.1365-2958.2004.04183.x.
5. Shah M., Martinson N.A., Chaisson R.E. et al. Quantitative analysis of a urine-based assay for detection of lipoarabinomannan in patients with tuberculosis // *J. Clin. Microbiol.*— 2010.— Vol. 48 (8).— P. 2972–2974. doi: 10.1128/jcm.00363-10.
6. Lawn S.D., Gupta-Wright A. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is indicative of disseminated TB with renal involvement in patients living with HIV and advanced immunodeficiency: evidence and implications // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*— 2016.— Vol. 110 (3).— P. 180–185. doi: 10.1093/trstmh/trw008.
7. Minion J., Leung E., Talbot E. et al. Diagnosing tuberculosis with urine lipoarabinomannan: systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.*— 2011.— Vol. 38 (6).— P. 1398–1405. doi: 10.1183/09031936.00025711.
8. Alere Determine™ TB LAM Ag; Rapid rule-in TB-HIV co-infection [website].— Abbott; 2019. <https://www.alere.com/en/home/product-details/determine-tb-lam.html>.
9. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: Policy update.— Geneva: World Health Organization; 2015. <https://www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv/en/>.
10. Shah M., Hanrahan C., Wang Z.Y. et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2016.— Vol. (5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27163343>.
11. Whiting P.E. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies // *Ann. Intern. Med.*— 2011.— Vol. 155 (8).— P. 529. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
12. Peter J., Theron G., Chanda D. et al. Test characteristics and potential impact of the urine LAM lateral flow assay in HIV-infected outpatients under investigation for TB and able to self-expectorate sputum for diagnostic testing // *BMC Infect. Dis.*— 2015.— Vol. 15 (1). doi: 10.1186/s12879-015-0967-z.
13. Peter J.G., Theron G., van Zyl-Smit R. et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan strip-test for TB detection in HIV-infected hospitalised patients // *Eur. Respir. J.*— 2012.— Vol. 40 (5).— P. 1211–1220. doi: 10.1183/09031936.00201711.
14. Peter J.G., Zijenah L.S., Chanda D. et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial // *Lancet.*— 2016.— Vol. 387 (10024).— P. 1187–1197. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01092-2.
15. Bjerrum S., Kenu E., Lartey M. et al. Diagnostic accuracy of the rapid urine lipoarabinomannan test for pulmonary tuberculosis among HIV-infected adults in Ghana—findings from the DETECT HIV-TB study // *BMC Infect. Dis.*— 2015.— Vol. 15 (1). doi: 10.1186/s12879-015-1151-1.
16. Ford N., Matteelli A., Shubber Z. et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis // *J. Int. AIDS Soc.*— 2016.— Vol. 19 (1).— P. 20714. doi: 10.7448/ias.19.1.20714.
17. Declaration of interests for WHO experts – forms for submission.— Geneva: World Health Organization; 2019. <https://www.who.int/about/declaration-of-interests/en/>.
18. Handbook for guideline development.— Geneva: World Health Organization; 2014. https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf?ua=1.