



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<b>№387 от 21.09.2021 года</b>	<b>1 из 16</b>

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

1. Название отчета	Тест на высвобождение Т-лимфоцитами гамма интерферона (IGRA-тесты) в выявлении латентной туберкулезной инфекции
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Бейсахметов Ерканат, магистр общественного здравоохранения, главный специалист отдела оценки технологий здравоохранения ЦЭиОТЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ»
3. Заявитель	Министерство Здравоохранения РК
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов у авторов отчета отсутствует
5. Заявленные показания	Диагностика туберкулеза (A15 – МКБ-10)
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	Туберкулиновая проба

**Краткая информация о технологии (структурированная)**

IGRA — это анализ крови, используемый для диагностики латентного туберкулеза<sup>8</sup>. Во время теста, IGRA измеряет иммунную реактивность человека к M. tuberculosis. Лейкоциты большинства людей, инфицированных M. tuberculosis, выделяют гамма-интерферон (IFN-g) при смешивании с антигенами. Тест IGRA работает путем измерения иммунного ответа организма на бактерии ТБ.

Во время теста, IGRA измеряет иммунную реактивность человека к M. tuberculosis. Лейкоциты большинства людей, инфицированных M. tuberculosis, выделяют гамма-интерферон (IFN-g) при смешивании с антигенами. Тест IGRA работает путем измерения иммунного ответа организма на бактерии ТБ. Тест на IGRA можно проводить людям, которые получили вакцину от БЦЖ.

На данный момент существует два вида IGRA теста:

1. QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-G-IT)
2. T-SPOT.TB

**Резюме (результат экспертизы)**

Проведенные исследования по оценке эффективности теста IGRA показали, что данный метод преобладает в плане специфичности и имеет неоднозначные результаты чувствительности в различных исследованиях при различных способах IGRA (QFT-G-IT или T-SPOT.TB) в сравнении с TST методом.

Ни в одной международной рекомендации нет указаний о предпочтительности IGRA метода. Выбор теста должен зависеть от стоимости, доступности, человеческих ресурсов, инфраструктуры и экономики в стране, от возраста пациента и от факторов риска развития заболевания.



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№387 от 21.09.2021 года	2 из 16

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

Анализ экономической эффективности показал, что IGRA в среднем дороже, чем тест TST. Однако, в определенных когортах использование IGRA в совокупности с TST могут быть экономически эффективными.

**Список аббревиатур и сокращений**

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

БЦЖ - Бацыйла Кальмёта (вакцина против туберкулёза)

ЛТБИ – латентная туберкулезная инфекция

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

НПЦ – отрицательная прогностическая ценность

ППЦ – положительная прогностическая ценность

СПИД – синдром приобретённого иммунного дефицита

ТБ – Туберкулез

CDC - Центр по контролю и профилактике заболеваний

IGRA - высвобождение Т-лимфоцитов гамма интерферона

NICE – Национальный институт здоровья и совершенствования медицинской помощи

TST – туберкулиновый кожный тест

LYG – приобретенные годы жизни

QALY – год жизни с поправкой на качество

ICER – инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность»

**1. Цель отчета**

Цель отчета заключается в изучении эффективности теста на высвобождение Т-лимфоцитами гамма интерферона для диагностики латентной туберкулезной инфекции.

**2. Описание проблемы**

**2.1. Эпидемиологические данные, бремя заболевания (заболеваемость, распространенность и т.д.) в мире, в Казахстане**

Туберкулез (ТБ) инфекционное заболевание, вызванный бактериями *M. Tuberculosis* (*Mycobacterium tuberculosis*) и другими близкородственными видами, которые чаще всего поражают легкие.<sup>1</sup>

Туберкулез передается от человека к человеку по воздуху. Когда люди с туберкулезом легких кашляют, чихают или сплевывают, они переносят микробы туберкулеза в воздух. Чтобы заразиться, человеку достаточно вдохнуть всего несколько таких микробов.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centers for Disease Control and Prevention. (2016, March 20). Basic tb facts. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/default.htm>.



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№387 от 21.09.2021 года	3 из 16

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

Примерно четверть населения мира инфицирована ТБ, что означает, что люди заражены бактериями ТБ, но еще не больны этой болезнью и не могут ее передать.<sup>2</sup>

У людей, инфицированных бактериями ТБ, риск заболеть ТБ в течение жизни составляет 5-10%. Люди с ослабленной иммунной системой, например, люди, живущие с ВИЧ, страдающие от недоедания или диабета, или люди, употребляющие табак, имеют более высокий риск заболеть.<sup>3</sup>

Когда у человека развивается активное заболевание ТБ, симптомы (такие как кашель, лихорадка, ночная потливость или потеря веса) могут быть слабыми в течение многих месяцев. Это может привести к задержкам в обращении за медицинской помощью и к передаче бактерий другим людям. Люди с активной формой туберкулеза могут заразить от 5 до 15 других людей при тесном контакте в течение года. Без надлежащего лечения в среднем 45% ВИЧ-отрицательных людей с ТБ и почти все ВИЧ-положительные люди с ТБ умрут.<sup>4</sup>

В 2019 году от туберкулеза умерло 1,4 миллиона человек (в том числе 208 000 человек с ВИЧ). Во всем мире туберкулез является одной из 10 основных причин смерти и основной причиной смерти от одного инфекционного возбудителя (не считая ВИЧ / СПИДа).<sup>4</sup>

В 2019 году во всем мире туберкулезом (ТБ) заболели около 10 миллионов человек. 5,6 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,2 миллиона детей. Медицинские работники часто не обращают внимания на детский и подростковый туберкулез, и его трудно диагностировать и лечить.<sup>4</sup>

ТБ присутствует во всех странах и возрастных группах. В 2019 году на 30 стран с высоким бременем ТБ приходилось 87% новых случаев. На восемь стран приходится две трети от общего числа, при этом Индия лидирует, за ней следуют Индонезия, Китай, Филиппины, Пакистан, Нигерия, Бангладеш и Южная Африка.<sup>4</sup>

ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) остается кризисом общественного здравоохранения и угрозой безопасности здоровья. Всего в мире было выявлено и зарегистрировано у 206 030 человек с туберкулезом с множественной лекарственной или устойчивостью к рифампицину, что на 10% больше по сравнению с 2018 годом, 186883 человек.<sup>4</sup>

Во всем мире заболеваемость туберкулезом снижается примерно на 2% в год, а в период с 2015 по 2019 год совокупное снижение составило 9%. Согласно стратегии «Положить конец туберкулезу»<sup>5</sup>, в период с 2015 по 2020 год, заболеваемость туберкулезом должна была снизиться на 20%, однако это отметка не была достигнута.

<sup>2</sup> Incidence of TUBERCULOSIS (per 100,000 people). Data. (n.d.). [https://data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.INCD?name\\_desc=false](https://data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.INCD?name_desc=false).

<sup>3</sup> Bruchfeld, J., Correia-Neves, M., & Källenius, G. (2015). Tuberculosis and HIV Coinfection. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 5(7), a017871. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017871>

<sup>4</sup> World Health Organization. (n.d.). Tuberculosis (tb). World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.

<sup>5</sup> World Health Organization. (n.d.). The end tb strategy. World Health Organization. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>.



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№387 от 21.09.2021 года	4 из 16

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

По оценкам, с 2000 по 2019 год благодаря диагностике и лечению туберкулеза было заранее выявлено и пролечено 60 миллионов людей. Прекращение эпидемии туберкулеза к 2030 году входит в число целей в области здравоохранения Целей устойчивого развития (ЦУР) Организации Объединенных Наций.<sup>6</sup>

Согласно данным всемирного банка, на 2019 год в Казахстане на 100 000 населения приходилось 68 пациентов с туберкулезом.<sup>7</sup>

**2.2.Описание технологии (описание, показания, противопоказания, срок эксплуатации, побочные явления, ограничения)**

Тест высвобождения гамма-интерферона (IGRA) — это анализ крови, используемый для определения того, был ли человек инфицирован *Mycobacterium tuberculosis* (бактериями, вызывающими туберкулез). IGRA измеряет иммунную реактивность человека к *M. tuberculosis*. Лейкоциты большинства людей, инфицированных *M. tuberculosis*, выделяют гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ ) при смешивании с антигенами. Тест IGRA работает путем измерения иммунного ответа организма на бактерии ТБ.<sup>8</sup>

Тест IGRA может использоваться для диагностики латентной инфекции ТБ. Он не используется для тестирования на активный туберкулез. Отрицательный результат IGRA означает, что в вашем организме, вероятно, нет бактерий туберкулеза. Положительный результат теста IGRA означает, что в какой-то момент вы, вероятно, были инфицированы бактериями ТБ.<sup>8</sup>

Тест на IGRA можно проводить людям, которые получили вакцину от БЦЖ. В среднем результаты готовятся 24 часа.

Согласно информации центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), на данный момент отсутствуют данные об использовании IGRA для прогнозирования развития туберкулеза в будущем. Ограниченные данные об использовании IGRA для детей до 5 лет, для пациентов, недавно заразившихся туберкулезом и людей со слабым иммунитетом.<sup>9</sup>

На данный момент существует два вида IGRA теста:

1. QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-G-IT) - основан на количественном определении интерферона гамма методом иммуноферментного анализа

<sup>6</sup> Floyd, K., Glaziov, P., Houben, R., Sumner, T., White, R. G., & Ravaglione, M. (2018). Global tuberculosis targets and milestones set for 2016-2035: definition and rationale. The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 22(7), 723–730. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0835>

<sup>7</sup> Incidence of TUBERCULOSIS (per 100,000 people) - Kazakhstan. Data. (n.d.). <https://data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.INCD?locations=KZ>.

<sup>8</sup> Interferon gamma release assay test. (n.d.). <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/tuberculosis/Pages/interferon-gamma-release-assay-test.aspx>.

<sup>9</sup> Centers for Disease Control and Prevention. (2016, May 4). Fact sheets. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/igra.htm>.



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№387 от 21.09.2021 года	5 из 16

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

для оценки *in vitro* иммунных реакций на высоко специфичные пептидные антигены к *M. tuberculosis*.<sup>10</sup>

2. T-SPOT.TB — это диагностический тест *in vitro* для обнаружения эфекторных Т-клеток, которые реагируют на стимуляцию антигенами *M. tuberculosis*, и предназначен для использования в качестве вспомогательного средства при диагностике туберкулезной инфекции.<sup>11</sup>

### **3. Клинический обзор**

При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “IGRA test”, “tuberculosis IGRA tests”, “tuberculosis diagnosis”, “Interferon-Gamma Release Assays”. Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронной базе PubMed. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2011 по 2021 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, систематические обзоры и мета анализы. Было найдено 18 исследований, после предварительного анализа абстрактов было выбрано 9 (четыре систематических обзора у взрослых, и пять систематических обзоров у детей). Дополнительно были проанализированы международные рекомендации.

#### **Результаты по клинической эффективности и безопасности, сравнительный анализ.**

##### **Оценка эффективности IGRA- теста у взрослых:**

Campbell et al., (2015), провели систематический обзор, для сравнения диагностической точности TST (туберкулиновый кожный тест) и QFT-G-IT (IGRA тест) у иммигрантов из стран с низким уровнем заболеваемости ТБ.

Всего было включено 52 исследования, где приняли участие более 4000 человек. Совокупная чувствительность и специфичность для TST составили 0,88 (95 % ДИ 79,7-93,64 %) и 0,43 (95 % ДИ 42,08-43,52 %) соответственно, однако его положительная предсказательная ценность составляет всего 0,8 %. Совокупная чувствительность и специфичность для QFT-G-IT составили 0,89 (95 % ДИ 51,7-98,2 %) и 0,71 (95 % ДИ 67,5-73,9 %) соответственно, показатель положительной предсказательной ценности составил 3,3%.

Распространенность положительных результатов теста была значительно ниже среди иммигрантов, прошедших тестирование с помощью, IGRA, в результате чего меньшему числу иммигрантов было рекомендовано лечение ЛТБИ по сравнению с TST. В сочетании с сопоставимой эффективностью в выявлении распространения случаев ТБ, IGRA обладает лучшей специфичностью, чем TST, и может быть предпочтительным стандартом для

<sup>10</sup> What is QuantiFERON-TB Gold. QuantiFERON US. (2021, September 13). Retrieved September 14, 2021, from <https://www.quantiferon.com/products/quantiferon-tb-gold/>.

<sup>11</sup> NHS. (n.d.). Nhs choices. Retrieved September 14, 2021, from <https://www.gloshospitals.nhs.uk/our-services/services-we-offer/pathology/tests-and-investigations/tb-t-spot-test/>.



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№387 от 21.09.2021 года	6 из 16

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

выявления ЛТБИ у иммигрантов, переезжающих в страны с низким уровнем заболеваемости ТБ.<sup>12</sup> (Уровень доказательности – А)

В систематическом обзоре De Keyser et al., (2014), авторы изучили диагностическую точность IGRA и TST у пациентов с диагностированным и не диагностированным ТБ. В данный систематический обзор вошли 19 исследований, в которых приняли участие 5166 взрослых.

Согласно полученным результатам, T-SPOT.TB был значительно более чувствительным 90% (95% ДИ, 85-95%) против 64% (95% ДИ 46-81%), чем TST. Специфичность T-SPOT.TB была выше, чем специфичность TCT, но доверительные интервалы совпадали (77% (95% ДИ 68-85%) против 57% (95% ДИ 41-72%). QFT-GIT оказался более чувствительным, чем TST (75% (61-86) против 64% (95% ДИ 48-78%)), но столь же специфичным 71% (95% ДИ 62-86%) против 70% (95% ДИ 57-81%).

На основании полученных результатов, авторы пришли к мнению, что T-SPOT.TB, более эффективны в выявлении ТБ-инфекции, чем TST, и данный тест может быть использоваться в качестве альтернативы если цена не является проблемой. Несмотря на более высокую чувствительность QFT-GIT, в сравнении с TST, он уступает T-SPOT.TB в показаниях чувствительности так и в специфичности.<sup>13</sup>

Nasri et al., (2019) провели систематический обзор сравнивающий диагностическую точность туберкулезных тестов IGRA и TST у кандидатов на пересадку органов на предмет латентного туберкулеза. В данный систематический обзор было включено 16 исследований, в которых приняли участие 2023 пациента.

Совокупная чувствительность, специфичность и положительная прогностическая ценность (ППЦ) для TST составили 0,46 (95% ДИ 38-54%), 0,86 (95% ДИ 75-93%) и 0,46 (95% ДИ 40-52%) соответственно. Значения совокупной чувствительности, специфичности и ППЦ для QFT-GIT составили 0,58 (95% ДИ 41-73%), 0,89 (95% ДИ 77-95%) и 0,73% (95% ДИ 68-76%) соответственно. Для T-SPOT.TB совокупная чувствительность, специфичность и ППЦ составили 0,55 (95% ДИ 40–70%), 0,92 (95% ДИ 87–95%) и 0,60 (95% ДИ 47–72%).

Ключевым выводом этого систематического обзора является то, что совокупная чувствительность и специфичность IGRA была выше, чем у TST. Таким образом, включение IGRA в алгоритмы скрининга могло бы привести к меньшему количеству пропущенных случаев ЛТБИ и, следовательно, к снижению риска развития активного ТБ. Более низкая специфичность TST означает больше ложноположительных результатов, что приводит к большему количеству ненужных обработок и, следовательно, потенциально большему количеству побочных эффектов и затрат. Однако, IGRA являются более дорогостоящими и требуют специализированного оборудования, которое не всегда доступно. Авторы пришли к мнению, что IGRA может быть использовано в качестве

<sup>12</sup> Campbell, J. R., Krot, J., Elwood, K., Cook, V., & Marra, F. (2015). A Systematic Review on TST and IGRA Tests Used for Diagnosis of LTBI in Immigrants. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 19(1), 9–24. doi:10.1007/s40291-014-0125-0

<sup>13</sup> De Keyser, E., De Keyser, F., & De Baets, F. (2014). Tuberculin skin test versus interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis infection. *Acta Clinica Belgica*, 69(5), 358–366. doi:10.1179/2295333714y.0000000004



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№387 от 21.09.2021 года	7 из 16

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

дополнения к TST, если на это есть оборудование и финансовые возможности.<sup>14</sup> (Уровень доказательности – А)

В систематическом обзоре и мета анализе Doan et al., (2017), оценивалось эффективность IGRA и TST тестов для диагностики ЛТБИ у иммунокомпетентных взрослых, пациентов с ослабленным иммунитетом и вакцинированных БЦЖ.

Всего в данный систематический обзор и мета анализ вошли 157 исследований. Согласно результатам, у иммунокомпетентных взрослых чувствительность TST и QFT-GIT составила 84% (95% ДИ 82–85%) и 52% (95% ДИ 50–53%) соответственно. Специфичность у QFT-GIT составляла 97% (95% ДИ 96–97%) у не вакцинированных БЦЖ и 93% (95% ДИ 92–94%) у вакцинированных БЦЖ. Для TST данный показатель составил, 100% (95% ДИ 99–100%) и 79% (95% ДИ 76–82%) соответственно. У взрослых с ослабленным иммунитетом QFT-GIT менее чувствителен, чем TST (46% против 71%), тогда как специфичность обоих тестов сопоставима (97% против 99%). В группе вакцинированных БЦЖ, показатель ППЦ для QFT-GIT и TST составил 88% и 73% соответственно.

Результаты показывают, что IGRA может уступать TST в диагностике ЛТБИ в популяциях, не вакцинированных БЦЖ. Для лиц, вакцинированных БЦЖ, более предпочтительным выбором является IGRA. Авторы заявляют, что результаты в группе с ослабленным иммунитетом субоптимальные, то есть, результаты следует интерпретировать с осторожностью. Чтобы решить, какой тест использовать для диагностики ЛТБИ, следует принимать во внимание соображения относительно экономической эффективности, логистики, доступности для клиницистов и приемлемости для пациентов.<sup>15</sup> (Уровень доказательности – А)

В систематическом обзоре и мета анализе Dieal et al., (2012), оценивали исследования, изучающие положительную и отрицательную прогностическую ценность (ППЦ и ОПЦ) с помощью тестов IGRA и TST для определения прогрессирования с ЛТБИ в активную форму. ППЦ для прогрессирования определялась как доля участников, у которых при положительном результате теста впоследствии развился активный туберкулез. Напротив, ОПЦ для прогрессирования определялась как доля участников исследования, у которых был отрицательный результат на ЛТБИ и у которых не развился активный ТБ в течение длительного периода наблюдения.

Всего было включено 28 исследования, где приняли участие более 1200 человек. Объединенный ППЦ с использованием IGRA составил 2,7% (95% ДИ, 2,3–3,2%) по сравнению с 1,5% (95% ДИ, 1,2–1,7%) для TST ( $P < 0,0001$ ). ППЦ увеличилось до 6,8% (95% ДИ, 5,6–8,3%) и 2,4% (95% ДИ, 1,9–2,9%) для IGRA и TST, соответственно, когда учитывались только группы высокого риска ( $P < 0,0001$ ). Объединенные значения ОПЦ для прогрессирования как для IGRA, так и для TST были очень высокими, на уровне 99,7%

<sup>14</sup> Nasiri, M. J., Pormohammad, A., Goudarzi, H., Mardani, M., Zamani, S., Migliori, G. B., & Sotgiu, G. (2019). Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA. Infection. doi:10.1007/s15010-019-01285-7

<sup>15</sup> Doan, T. N., Eisen, D. P., Rose, M. T., Slack, A., Stearnes, G., & McBryde, E. S. (2017). Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: A latent-class analysis. PLOS ONE, 12(11), e0188631. doi:10.1371/journal.pone.0188631



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№387 от 21.09.2021 года	8 из 16

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

(95% ДИ, 99,5–99,8%) и 99,4% (95% ДИ, 99,2–99,5%), соответственно, хотя они были значительно выше для IGRA (P<0,01).

Согласно результатом, IGRA имеет более высокие значения ППЦ и ОПЦ по сравнению с TST, особенно при проведении у лиц с высоким риском. Что означает, IGRA определит более точно количество пациентов, которые спрогрессируют в активную форму ТБ.<sup>16</sup> (Уровень доказательности – А)

**Оценка эффективности IGRA- теста у детей.**

Ahmed et al. (2020) провели систематический поиск и выполнили объединенную оценку чувствительности и специфичности QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-G-IT) и T-SPOT.TB по сравнению с туберкулиновым кожным тестом, для диагностики ЛТБИ у детей. В общей сложности, было проанализировано 628 исследования, где приняли участие 3593 детей.

Чувствительность TST, QFT-GIT и T-SPOT для прогрессирования туберкулеза составила 50%, 75%, и 50%, соответственно. Объединенные специфичности QFT-G-IT и T-SPOT.TB составили 90,1% (95% ДИ: 89,1–91,1) и 92,9% (95% ДИ: 92,0–93,7), соответственно. Суммарная специфичность TST была значительно ниже, 73,4% (95% ДИ: 71,9–74,8). Значения ППЦ для TST, QFT-GIT и T-SPOT составили 0,2 (95% ДИ: 0,1–0,8), 0,9 (95% ДИ: 0,3–2,5) и 0,8 (95% ДИ: 0,2–2,9). ОПЦ во всех тестах была идентична (99,9%). Никто из 533 детей с положительным TST результатом, но с отрицательным IGRA не развил активную форму заболевания.

Хотя оба типа тестов плохо предсказывают развитие болезни, IGRA обладал высокой специфичностью и отрицательной предсказательной ценностью по сравнению с TST.<sup>17</sup> (Уровень доказательности – А)

В систематическом обзоре Aguste et al., (2016), авторы нацелились сравнить клиническую эффективность тестов на туберкулез (IGRA и TST), при диагностике латентной туберкулезной инфекции, у детей, у детей с ослабленным иммунитетом и тех, кто недавно прибыл из стран с высокой заболеваемостью.

Чувствительность и специфичность TST ( $\geq 5$  мм) для диагностики ЛТБИ у детей была в 0,73 и 0,49 соответственно. В группе с ослабленным иммунитетом чувствительности и специфичности TST ( $\geq 5$  мм) была в 0,32 и 0,74 соответственно. В группе недавно прибывших иммигрантов (5 мм) 0,94 и 0,5 соответственно.

Чувствительность и специфичность QFT-GIT для диагностики ЛТБИ у детей была 0,69 и 0,61 соответственно. В группе с ослабленным иммунитетом 0,55 и 0,82, а в недавно прибывшей группе в 0,59 и 0,79 для чувствительности и специфичности соответственно.

Чувствительность и специфичность T-SPOT.TB ( $\geq 5$  мм) для диагностики ЛТБИ у детей была в 0,5 и 0,78 соответственно. В группе с ослабленным иммунитетом показатели

<sup>16</sup> Diel, R., Loddenkemper, R., & Nienhaus, A. (2012). Predictive Value of Interferon-γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. *Chest*, 142(1), 63–75. doi:10.1378/chest.11-3157

<sup>17</sup> Ahmed, A., Feng, P. I., Gaensbauer, J. T., Reves, R. R., Khurana, R., Salcedo, K., Punnoose, R., Katz, D. J., & TUBERCULOSIS EPIDEMIOLOGIC STUDIES CONSORTIUM (2020). Interferon-γ Release Assays in Children <15 Years of Age. *Pediatrics*, 145(1), e20191930. https://doi.org/10.1542/peds.2019-1930



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№387 от 21.09.2021 года	9 из 16

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

чувствительности и специфичности были 0,66 и 0,68 соответственно. В группе недавно прибывших иммигрантов (5 мм) 0,70 и 0,40 соответственно.

Анализ эффективности показал, что стратегия T-SPOT.TB привела к меньшему количеству ложноположительных случаев (0,2172), чем стратегия TST (0,2307), но к большему количеству ложноотрицательных случаев (0,0150 против 0,0142). Что означает, если T-SPOT.TB использовался в данной популяции для диагностики ЛТБИ, переходящей в активный ТБ, это привело бы к небольшому сокращению числа детей, получающих чрезмерное лечение от ЛТБИ. В популяции с ослабленным иммунитетом преобладал QFT-GIT. Анализ TST показал меньше ложноположительных, но больше ложноотрицательных результатов.

Не было существенной разницы в эффективности IGRA и TST при выявлении ЛТБИ. Стратегия выбора теста для скрининга ЛТБИ должна быть основана в индивидуальном характере в зависимости от пациента.<sup>18</sup> (Уровень доказательности – А)

В систематическом обзоре и метаанализе Laurenti et al., (2016), авторы провели исследование, сообщающее о диагностической точности тестов на ТБ у иммунокомпетентных детей в возрасте 0-18 лет, с подтвержденным положительным M. tuberculosis.

В мета анализ было включено пятнадцать исследований. Результаты показали, что не было значительных различий в чувствительности между TST (0,88, 95% ДИ 79,4-94,2), QFT-IT (0,89, 95% ДИ 79,7-95,7) и T SPOT (0,88) (95% ДИ 80,4-94,1). Однако как QFT-IT (0,95, 95% ДИ 93,8-96,6), так и T-SPOT (0,96, 95% ДИ 94,2-98,5) имеют значительно более высокую специфичность, чем TST (0,86, 95% ДИ 83,9-88,6).

Авторы пришли к выводу, что QFT-IT и T-SPOT обладают более высокой специфичностью, чем TST, для выявления случаев активного туберкулеза у иммунокомпетентных детей, однако чувствительности тестов не различаются.<sup>19</sup> (Уровень доказательности – А)

В еще одном систематическом обзоре Ghosh et al., (2020), авторы сравнили диагностическую точность IGRA и TST на туберкулез у детей беженцев младше 2 лет. Всего было включено 15 исследований, где участвовали более 2000 детей.

Распространенность ЛТБИ среди детей младше 2 лет составляла 5% при использовании IGRA и 15% при использовании TST ( $P <0,05$ ). Распространенность увеличивалась с возрастом (ОШ 1,12; 95% ДИ: 1,06–1,17) кумулятивно. Распространенность ЛТБИ не различалась между общими и клиническими когортами беженцев.

В целом, эффективность определения ТБ у детей до 2 лет была выше при TST teste. Однако требуются дополнительные исследования, напрямую сравнивающие

<sup>18</sup> Auguste P, Tservadze A, Pink J, Court R, Seedat F, Gurung T, et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2016;20(38)

<sup>19</sup> Laurenti, P., Raponi, M., de Waure, C., Marino, M., Ricciardi, W., & Damiani, G. (2016). Performance of interferon-γ release assays in the diagnosis of confirmed active tuberculosis in immunocompetent children: a new systematic review and meta-analysis. BMC infectious diseases, 16, 131. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1461-y>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№387 от 21.09.2021 года*

*10 из 16*

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

диагностическую точность и эффективность двух методов.<sup>20</sup> (Уровень доказательности – А)

**Рекомендация ВОЗ<sup>21</sup>**

1. Для проверки на ЛТБИ можно использовать либо туберкулиновый кожный тест (TST), либо анализ на высвобождение интерферона-гамма (IGRA).
2. Для проверки на заражение ТБ можно использовать либо ТСТ, либо IGRA. Нет убедительных доказательств того, что один тест предпочтительнее другого в плане прогнозирования перехода от ТБ-инфекции к ТБ-заболеванию.
3. Ни TST, ни IGRA не следует использовать у лиц с низким риском инфицирования и заболевания ТБ. Выбор теста для программного использования зависит от стоимости, доступности, человеческих ресурсов и инфраструктуры для предоставления услуг тестирования в стране.

Таблица 1. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу

	TST	IGRA
Требования к тестам	Правильное внутрикожное введение 0,1 мл туберкулина-PPD на ладонную поверхность предплечья.	Требуются образцы свежей крови для смешивания с антигенами и контролем, которые должны быть обработаны в течение 8–30 часов после сбора, пока лейкоциты остаются жизнеспособными.
Возможная неточность	Ложноположительные тесты могут быть результатом контакта с нетуберкулезными микобактериями или вакцинации бациллой Кальметта-Герена	Вероятны ложноотрицательные результаты при иммунодефицитных состояниях, ослабленной иммунной памяти, технически-эксплуатационной изменчивости и у детей младше двух лет.
Преимущества	Может выполняться в полевых условиях. Значительно меньше потребностей в ресурсах по сравнению с IGRA. Не требуется лабораторная установка	Результаты могут быть готовы в течение 24 часов. Нет бустерного эффекта. Нет ложноположительных результатов из-за БЦЖ

<sup>20</sup> Ghosh, S., Dronavalli, M., & Raman, S. (2019). Tuberculosis infection in under-2-year-old refugees: Should we be screening? A systematic review and meta-regression analysis. Journal of Paediatrics and Child Health. doi:10.1111/jpc.14701

<sup>21</sup> World Health Organization. (n.d.). WHO consolidated guidelines on Tuberculosis: Module 1: Prevention: Tuberculosis preventive treatment. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>.



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№387 от 21.09.2021 года*

*11 из 16*

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

Недостатки	Нужен повторный визит к врачу для осмотра Может потребоваться повторный тест для людей со слабым иммунитетом.	Более высокая стоимость теста. Требуется сложное лабораторное оборудование, высококвалифицированный лабораторный персонал для выполнения и интерпретации результатов испытаний.
Предпочтителен	Детям младше двух лет Населенные пункты с плохой лабораторной инфраструктурой	Лица, получившие БЦЖ (в качестве вакцины или для лечения рака), хотя это менее применимо для взрослых, получивших БЦЖ в младенчестве, в связи с ослаблением эффекта Тем, кто не может получить TST тест.

**Рекомендация CDC<sup>22</sup>**

IGRA могут использоваться вместо (но не в дополнение к) TST во всех ситуациях, в которых CDC рекомендует использовать TST в качестве вспомогательного метода диагностики инфекции M. tuberculosis, с учетом предпочтений и особых соображений.

При тестировании определенных групп населения следует проявлять осторожность в интерпретации результатов из-за ограниченности данных об использовании IGRA.

Группы населения, в которых предпочтительно проводить тестирование с помощью IGRA:

- Лица, получившие БЦЖ (в качестве вакцины или для лечения рака);
- Лица, которые исторически имеют низкие показатели TST теста;

TST предпочтительнее IGRA для тестирования детей младше 5 лет.

IGRA обычно не следует использовать для тестирования лиц с низким риском инфицирования и низким риском заболевания M. tuberculosis. Регулярное тестирование с TST и IGRA не рекомендуется.

**Рекомендация NICE (Национальный институт здоровья и совершенствования медицинской помощи)<sup>23</sup>**

*Диагностика латентного туберкулеза*

Показания	TST	IGRA
Взрослые	Для взрослых, в возрасте от 18 до 65 лет, которые находятся в тесном	Если TST положителен, но диагноз активного туберкулеза

<sup>22</sup> Centers for Disease Control and Prevention. (2016, May 4). Fact sheets. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/igra.htm>.

<sup>23</sup> NICE. (2016, January 13). Recommendations | Tuberculosis | Guidance | NICE. Nice.Org.Uk. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/chapter/Recommendations>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№387 от 21.09.2021 года*

*12 из 16*

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

		контакте с человеком, больным туберкулезом легких или гортани. исключен, рассмотреть возможность IGRA.
Взрослые с ослабленным иммунитетом	с	Для взрослых с ослабленным иммунитетом предложить один из методов. Для взрослых с тяжелым иммунодефицитом, например, с ВИЧ и количеством CD4 менее 200 клеток / мм3, TST +IGRA. Если один из тестов даст положительный результат, рассмотреть возможность активного ТБ. Если отрицательный, предложить лечение ЛТБИ. Для взрослых с ослабленным иммунитетом предложить один из методов. Для взрослых с тяжелым иммунодефицитом, например, с ВИЧ и количеством CD4 менее 200 клеток / мм3, TST +IGRA. Если один из тестов даст положительный результат, рассмотреть возможность активного ТБ. Если отрицательный, предложить лечение ЛТБИ.
Работники здравоохранения		Новым сотрудникам (не из стран с высокой заболеваемостью и без вакцины БЦЖ), которые будут контактировать с пациентами или клиническими материалами Если TST положительный, предложить IGRA. Сотрудники, контактировавшие в условиях высокой распространенности туберкулеза
Дети и молодежь		Детям в возрасте от 2 до 17 лет. Если TST положительный, начать лечение ЛТБИ. Если повторный тест отрицательный, продолжить лечения ЛТБИ (Предложить IGRA через 6 недель). Если положительный рассмотреть лечения активного ТБ.
Дети с ослабленным иммунитетом	с	Обратитесь к фтизиатру если у ребенка с ослабленным иммунитетом есть риск заразится ТБ.
Новые мигранты из стран с высоким уровнем заболеваемости	с	Предлагать TST
Контактные		В чрезвычайной ситуации, когда может потребоваться обследование большого числа людей, рассмотрите возможность однократного анализа высвобождения гамма-



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

**Отдел оценки технологий здравоохранения**

*Номер экспертизы и дата*

*№387 от 21.09.2021 года*

*Страница*

*13 из 16*

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

		интерферона для людей в возрасте 18–65 лет
Недостаточно обслуживаемые группы		Предложить людям моложе 65 лет из малообеспеченных групп однократный анализ высвобождения гамма-интерферона. Заключенным моложе 65 лет. (Сделать оценку на активный ТБ, если тест положительный).

#### **4. Экономический обзор**

При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “TB screening cost effectiveness”, “IGRA test cost effectiveness”, “Comparative cost effectiveness”, “TST cost effectiveness). Все опубликованные источники литературы прошли идентификацию в электронной базе PubMed. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2011 по 2021 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, без ограничения по дизайну исследований. Было найдено два исследования.

##### **4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки)**

Aguste et al., (2016) провели экономическую оценку диагностических тестов на туберкулез (TST и IGRA) при диагностике латентной туберкулезной инфекции в поддержку разработки рекомендаций NICE, для трех групп населения: дети, люди с ослабленным иммунитетом и иммигранты из стран с высокой распространённостью ТБ. Все расчеты были сделаны в условиях здравоохранения Великобритании.

Всего в данный анализ было включено 53 новых исследования и 37 из предыдущего руководства NICE. Было моделировано 250 000 пациентов на каждый параметр: дети, люди с ослабленным иммунитетом и иммигранты.

Согласно руководству экономической эффективности NICE, наиболее экономический выгодным методом, при уровне готовности платить 30 000 фунтов стерлингов за полученный QALY является TST с последующей QFT-GIT. Где средняя цена и ICER составили 289,6 и 27 175,73 фунтов стерлингов, соответственно.

##### *Дети*

Стратегия TST ( $\geq 10$  мм) имела среднюю стоимость около 272 фунтов стерлингов с соответствующей диагностической ошибкой 0,2449 по сравнению со средней стоимостью около 306 фунтов стерлингов и диагностической ошибкой 0,2322 для стратегии только T-SPOT.TB. Для QFT-GIT, среднюю стоимость составила 357,38 фунтов с стерлингов диагностической ошибкой 0,2325. Средние значения QALY для TST, QFT-GIT и T-SPOT.TB составили 23.095, 23.093 и 23.091 соответственно. Значения приобретенных лет жизни были сопоставимыми среди трех тестов, 27.036 LYG. Был дополнительно протестирован метод, TST отрицательный с последующим QFT-GIT. Средняя цена и QALY



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№387 от 21.09.2021 года	14 из 16

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

для отрицательный TST + QFT-GIT составил 393,03 фунтов стерлингов и 23,097 QALY. ICER для TST, QFT-GIT и TST + QFT-GIT составило 11 255, 8249 и 18 871 фунтов стерлингов. Показатель ICER для T-SPOT.TB был отрицательным. В каждом сценарии при условии готовности платить 20 000 фунтов стерлингов за QALY, наиболее экономически эффективной стратегией была TST + QFT-GIT, так как QALY был выше чем у TST (23,097 в сравнении 23,095) и не превышал порог готовности платить.

*Люди с ослабленным иммунитетом*

Для данной когорты также было смоделирована 250 000 пациентов с последующем проведением 2000 симуляции Монте Карло. Стратегия TST имела среднюю стоимость примерно 236 фунтов стерлингов с соответствующей диагностической ошибкой 0,1641, тогда как положительный результат QFT-GIT с последующей стратегией TST имел среднюю стоимость примерно 253 фунтов стерлингов и диагностическую ошибку 0,1047. Для QFT-GIT и T-SPOT.TB средняя цена составила 252,93 и 287,83 фунтов стерлингов. Самые высокие значения QALY были у групп T-SPOT.TB и отрицательный QFT-GIT с последующем TST, 15.524 и 15.526 соответственно. Показатели ICER для T-SPOT.TB составило 10 402,63 фунтов стерлингов и 18 746,01 для отрицательный QFT-GIT+TST. В данной когорте, условии готовности платить 20 000 фунтов стерлингов за QALY, наиболее экономически эффективной стратегией была отрицательный QFT-GIT+TST.

*Мигранты из стран с высокой распространностью ТБ*

Средняя стоимость и QALY для TST, QFT-GIT, T-SPOT.TB и отрицательный TST с последующим QFT-GIT составило 310.01, 295.11, 432.35 и 310.83 фунтов стерлингов и 19.929, 19.924, 19.922 и 19.915 QALY соответственно. Показатели ICER были положительными при TST (1524 фунтов стерлингов) и отрицательный TST+ QFT-GIT (58 720 фунтов стерлингов). При условии готовности платить 20 000 фунтов, стратегия использования только TST была наиболее рентабельной.

С учетом имеющихся данных, отрицательный TCT с последующим QFT-GIT для детей, отрицательный QFT-GIT с последующим TCT для населения с ослабленным иммунитетом и TCT для недавно прибывших - наиболее экономически эффективные стратегии диагностики ЛТБИ, прогрессирующего до активного ТБ.<sup>24</sup>

Анализ экономически эффективности показал, что при уровне готовности платить 20 000 фунтов стерлингов за полученный QALY, наиболее экономически эффективным методом диагностики ЛТБИ для детей является отрицательный TST с последующим QFT-GIT, для населения с ослабленным иммунитетом отрицательный QFT-GIT с последующим TCT, для мигрантов из стран с высоким уровнем ТБ только тест TST. Для общей популяции наиболее эффективным методов является TST+ QFT-GIT (в условиях здравоохранения Великобритании). В когорте заключенных, наиболее эффективным методом являлся QFT-

<sup>24</sup> Auguste, P., Tsitsvadze, A., Pink, J., Court, R., Seedat, F., Gurung, T., Freeman, K., Taylor-Phillips, S., Walker, C., Madan, J., Kandala, N. B., Clarke, A., & Sutcliffe, P. (2016). Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England), 20(38), 1–678. <https://doi.org/10.3310/hta20380>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№387 от 21.09.2021 года	15 из 16

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

GIT, при уровне готовности платить 50 000 долларов США, в условиях здравоохранения Японии.

**5. Обсуждение (критическая оценка исследований, обсуждение релевантности, ограничения исследования)**

Согласно систематическому анализу<sup>12</sup>, метод IGRA обладал схожей чувствительностью и более высокой специфичностью чем TST у иммигрантов со стран с низким уровнем ТБ. Исследование<sup>13</sup>, у взрослых с диагностированным и не диагностированным ТБ показал, что чувствительность и специфичность T-SPOT.TB был выше, чем TST или QFT-GIT. У пациентов на пересадку органов, совокупная чувствительность и специфичность была выше при тесте IGRA. У иммунокомпетентных взрослых и у пациентов с ослабленным иммунитетом показатели чувствительности были выше при тесте TST, однако уступали в специфичности у пациентов вакцинированных БЦЖ.<sup>15</sup> В соответствии с исследованием оценивающий ППЦ и ОПЦ, IGRA имеет более высокие показатели в сравнении с TST, что подразумевает IGRA определит более точно количество пациентов, которые прогрессируют в активную форму ТБ. (Уровень доказательности – А)

Систематический обзор, оценивающий диагностическую точность TST и IGRA у детей показал, что QFT-GIT обладает более высокой чувствительностью, специфичностью и ППЦ. Еще одно исследование диагностики ЛТБИ у детей, у детей с ослабленным иммунитетом и детей, недавно прибывших из стран с высокой заболеваемостью, показало, что чувствительность у детей и в группе недавно прибывших была выше при TST. Однако, специфичность в данных группах также чувствительность и специфичность у детей с ослабленным иммунитетом было выше при тесте IGRA. В исследование диагностики ЛТБИ у детей младше 2 лет эффективность метода TST была выше, чем IGRA. (Уровень доказательности – А)

Согласно рекомендациям ВОЗ, для диагностики ЛТБИ можно использовать оба метода. Нет убедительных доказательств того, что один тест предпочтительнее другого. У лиц с низким риском заражения, не рекомендуется проводить диагностику на туберкулез. Пациентов с вакциной от БЦЖ лучше диагностировать с IGRA, детей младше двух лет методом TST.

CDC рекомендует проводить IGRA тест пациентам с вакциной от БЦЖ и отрицательным TST результатом. Не стоит проводить тест пациентам с низким риском, регулярное тестирование с TST и IGRA тоже не рекомендуется. Не желательно использование IGRA теста у детей младше 5 лет.

Для детей младше 5 лет NICE рекомендует использовать пробу Манту. Иммигрантам из стран с высоким риском стоит проводить Манту с последующим IGRA, если результат положительный. Пациентам с ВИЧ и количеством CD4 менее 200 необходимо выполнить как тест IGRA, так и TST.

Анализ экономической эффективности показал, что в когорте дети, люди с ослабленным иммунитетом и мигранты наиболее экономически эффективными методами является отрицательный TST+QFT-GIT, отрицательный QFT-GIT+TST и только проведения TST. В когорте заключенных преобладал метод QFT-GIT. Из-за более высокой



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№387 от 21.09.2021 года</i>	<i>16 из 16</i>

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

стоимости теста IGRA, на экономическую выгоду влияет уровень распространенности туберкулеза в стране. В общей популяции наиболее эффективным методом являлся TST+ QFT-GIT, однако результаты стоит интерпретировать с осторожностью, так как данный анализ проводился в условиях здравоохранения Великобритании и результаты в условиях здравоохранения Республики Казахстан будут отличаться от них.

**6. Выводы**

1. Согласно данным по клинической эффективности методы IGRA в целом обладают более высокой специфичностью, при этом, по показателям чувствительности прийти к однозначному выводу не представляется возможным, так как результаты варьируют в зависимости от исследования и вида IGRA (QFT-GIT или T-SPOT.TB). Большинство исследований приходят к выводу, что выбор IGRA для диагностики ЛТБИ решается в индивидуальном порядке и зависит от финансовых возможностей.
2. В разрезе возрастных групп, методы IGRA обладают схожими характеристиками эффективности в выявлении туберкулеза в обеих возрастных группах. Однако IGRA, не следует применять детям младше 5 лет, из-за высокого ложно положительного результата.
3. Ни в одной международной рекомендации методы IGRA не являются «золотым стандартом» или предпочтительным в сравнении с TST.
4. Анализ экономической эффективности показал, что IGRA являются более дорогостоящими, чем тест TST. Однако, в определенных когортах использование IGRA + TST могут быть экономически эффективными.

Ведущий специалист отдела ОТЗ

Е.Б. Бейсахметов

Начальник отдела ОТЗ

З.К. Жолдасов

Руководитель Центра экономики и ОТЗ

А.Б. Табаров