ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДУ «ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я МОЗ УКРАЇНИ»

ТУБЕРКУЛЬОЗ
Клінічна настанова, заснована на доказових даних

2021

СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Руденко Ірина Сергіївна	Генеральний директор Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності Міністерства охорони здоров'я України, голова робочої групи
Терлеєва Яна Сергіївна	завідувач відділу координації програм діагностики та лікування ТБ державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», заступник голови робочої групи з клінічних питань
Литовка Сергій Леонідович	керівник експертної групи з питань імунопрофілактики, розвитку програм профілактики інфекційних захворювань, розбудови системи епідеміологічного нагляду та моніторингу за захворюваннями Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності Міністерства охорони здоров'я України
Чибісова Ірина Володимирівна	державний експерт експертної групи з питань імунопрофілактики, розвитку програм профілактики інфекційних захворювань, розбудови системи епідеміологічного нагляду та моніторингу за захворюваннями Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності Міністерства охорони здоров'я України, к.м.н.
Барбова Анна Іванівна	старший науковий співробітник лабораторії мікробіології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», керівник Центральної референс-лабораторії МОЗ України, к.мед.н.
Долинська Марія Габріелівна	доцент кафедри фтизіатріі та пульмонологіі Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.мед.н.
Зайцева Ольга Сергіївна	лікар-фтизіатр відділу координації програм діагностики та лікування ТБ державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Кампос-Родрігес Наталія Луїсівна	спеціаліст з лабораторної діагностики державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Литвиненко Наталія Анатоліївна	завідувач відділу хіміорезистентного туберкульозу ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН», д.м.н.

Петренко Василь Іванович	завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Поламарчук Павло Васильович	державний експерт експертної групи з розвитку регіональних систем громадського здоров'я та прогнозування Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності МОЗ України
Фещенко Юрій Іванович	директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН», академік НАМН України, д.мед.н., професор

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Романенко Ірина Миколаївна	начальник відділу оцінки клінічної ефективності лікарських засобів Департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін Державного експертного центру МОЗ України
Гуленко Оксана Іванівна	Начальник відділу стандартизації медичної допомоги Департаменту оцінки медичних технологій, адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін Державного експертного центру МОЗ України

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 р.

ЗМІСТ

СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ.....2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ 6
ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ 11
Розділ 1. Виявлення туберкульозу (ЗА МаТЕРІАЛАМИ Модулю 2 Зведеної настанови ВООЗ: скринінг. Систематичний скринінг на туберкульоз (2021)). 15
1.1. Рекомендації щодо систематичного скринінгу на туберкульоз у цільових групах населення.....21
1.1.1. Систематичний скринінг на туберкульоз у загальній популяції 24
1.1.2. Систематичний скринінг на туберкульоз у людей з факторами структурного ризику захворювання на туберкульоз 26
1.1.3. Систематичний скринінг на туберкульоз у людей, які живуть з ВІЛ 28
1.1.4. Систематичний скринінг на туберкульоз у побутових та інших тісних контактів осіб із туберкульозом.....29
1.1.5. Систематичний скринінг на туберкульоз у в’язницях та інших пенітенціарних установах 31
1.1.6. Систематичний скринінг на туберкульоз у шахтарів та інших осіб, що зазнали впливу кремнієвого пилу.....32
1.1.7. Систематичний скринінг на туберкульоз у людей, які відвідують заклади охорони здоров’я та мають фактори ризику захворювання на туберкульоз за клінічними показниками 33
1.2. Рекомендації щодо інструментів для систематичного скринінгу на туберкульоз.....38
1.2.1. Інструменти для скринінгу на туберкульоз серед загальної популяції та груп високого ризику 39
1.2.2 Використання програмного забезпечення для автоматизованого зчитування цифрових рентгенограм органів грудної клітки 42
1.2.3. Інструменти для скринінгу на туберкульоз серед людей, які живуть з ВІЛ 46
1.2.4. Інструменти для систематичного скринінгу на туберкульоз серед дітей та підлітків.....56
1.3. Моніторинг та оцінювання 59
Перелік посилань до Модулю 2 Зведеної настанови ВООЗ: скринінг. Систематичний скринінг на туберкульоз (2021). 61
РОЗДІЛ 2. ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ(ЗА МАТЕРІАЛАМИ Модулю 3 Зведеної настанови ВООЗ: діагностика. Проведення швидкої діагностики для виявлення туберкульозу (оновлення 2021)).....68
2.1. Молекулярні тести, які використовують для первинної діагностики туберкульозу 68
2.3. Ліпоарабіномананановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) 131
2.4. Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної резистентності.....147
Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду 147
Лінійний зонд-аналіз (тести LPA) першого ряду 162
Лінійний зонд-аналіз (тести LPA) другого ряду 169
ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду.....178
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 3: діагностика. Проведення швидкої діагностики для виявлення туберкульозу (оновлення 2021) 187
Розділ 3. Лікування чутливого ДО ліків ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ «НастановИ ВООЗ з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом» (2017) 195

3.1. Ефективність 4-місячної схеми лікування фторхінолоном порівняно зі стандартною 6-місячною схемою лікування 2HRZE/4HR у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом легень 195
3.2. Ефективність лікування туберкульозу за допомогою комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням порівняно з монопрепаратами у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом 199
3.3. Ефективність переривчастого прийому (тричі на тиждень) антимікобактеріальних препаратів як під час інтенсивної, так і протягом підтримуючої фази лікування, порівняно із щоденним прийомом 201
3.4. Початок антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ 204
3.5. Ефективність курсу лікування туберкульозу тривалістю понад 8 міс порівняно зі стандартизованим 6-місячним курсом лікування у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом легень та коінфекцією ВІЛ/ТБ 206
3.6. Застосування ад'ювантних стероїдів при лікуванні позалегеневого туберкульозу 208
3.7. Емпіричне застосування схеми лікування категорії II за класифікацією ВООЗ для пацієнтів, що потребують повторного курсу лікування туберкульозу 210
Розділ 4. Забезпечення підтримки пацієнтів (ЗА МАТЕРІАЛАМИ «НастановИ ВООЗ з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом» (2017)) 213
4.1. Надання комплексних послуг для пацієнтів з чутливим та лікарсько-стійким туберкульозом: ефективність догляду та підтримки пацієнтів 213
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО «Настанови ВООЗ з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом» (2017)) 225
Розділ 5. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу(ЗА МаТЕРІАЛАМИ Модулю 4 Зведеної настанови ВООЗ Модуль 4: лікування. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (2020) 239
5.1. Схема лікування чутливого до рифампіцину, резистентного до ізоніазиду туберкульозу 239
5.2. Короткострокове лікування МЛС/Риф-ТБ із застосуванням бедаквіліну перорально 253
5.3. Довгострокове лікування МЛС/Риф-ТБ 267
5.4. Лікування МЛС-ТБ з додатковою резистентністю до фторхінолонів за схемою, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL) 333
5.5. Моніторинг відповіді пацієнта на лікування МЛС-ТБ з використанням культурального дослідження 352
5.6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, що отримують антимікобактеріальне лікування за схемами другого ряду 360
5.7. Хірургічне втручання у пацієнтів з МЛС-ТБ 362
5.8. Надання допомоги та підтримки пацієнтам з МЛС/Риф-ТБ 365
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 4: лікування. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу 373
Розділ 6. Профілактичне лікування туберкульозу 394
6.1. Визначення популяцій для тестування на латентну туберкульозну інфекцію та надання профілактичного лікування туберкульозу 394
6.2. Виключення активної форми туберкульозу 409
6.3. Тестування для виявлення латентної туберкульозної інфекції 419
6.4. Варіанти профілактичного лікування туберкульозу 422
6.5. Моніторинг та оцінювання 434
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 1: профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу 437

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

Скорочення назв лікарських засобів

Am	амікацин
Amx-CIv	амоксицилін-клавуланова кислота
Bdq	бедаквілін
Cfz	клофазимін
Cm	капреоміцин
Cs	циклосерин
Dlm	деламанід
E	етамбутол
Eto	етіонамід
Gfx	гатифлоксацин
Hh	ізоніазид (висока доза)
(H)REZ	(ізоніазид)-рифампіцин-етамбутол-піразинамід
Imp-CIn	іміпенем-циластатин
Km	канаміцин
Lfx	левофлоксацин
Lzd	лінезолід
Mfx	моксифлоксацин
Mpm	меропенем
Pa	претоманід
PAS	парааміносаліцилова кислота
Pto	протіонамід
R	рифампіцин
Rp	рифапентин
S	стрептоміцин
Trd	теризидон
Z	піразинамід

Скорочення та визначення загальних термінів

BPal	комплексний режим лікування Bdq+Pa+Lzd (бедаквілін+претоманід+лінезолід)
COVID-19	скорочена назва захворювання, яке спричинює коронавірус SARS-CoV-2
DOT	лікування туберкульозу під безпосереднім наглядом за прийомом антимікобактеріальних препаратів (directly observed treatment)
LF-LAM	ліпоарабіноманановий імунохроматографічний тест (тест сечі LF-LAM)
LPA	лінійний зонд-аналіз
PICO	популяція, заходи, порівняння, результат (population, intervention, comparator, outcome, формат запитань, що

	використовуються для пошуку, зберігання та аналізу даних)
QTcF	скоригований за формулою Фредеріція інтервал QT
VOT	лікування туберкульозу під безпосереднім наглядом за прийомом антимікобактеріальних препаратів з використанням відео технологій та зв'язку (video-observed treatment)
WHO	Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ)
W4SS	Рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу на туберкульоз
Xpert MTB/RIF®	тест-система для одночасного виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (Mycobacterium tuberculosis complex) та визначення стійкості до рифампіцину
Xpert MTB/XDR	тест-система для виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (Mycobacterium tuberculosis complex) з широкою лікарською стійкістю
АМБП	антимікобактеріальний препарат
АМБТ	антимікобактеріальна терапія
АРТ	антиретровірусна терапія
ВГС	вірусний гепатит С
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВР	відносний ризик
ГЕБ	гематоенцефалічний бар'єр
ГРН	група з розробки настанови
гТМЧ	тест на медикаментозну чутливість, отриманий за допомогою генотипних методів діагностики
ДІ	довірчий інтервал
ЕКГ	Електрокардіограма
ЗПТ	замісна підтримувальна терапія
ІДП	індивідуальні дані пацієнтів
ІМТ	індекс маси тіла
Індексний випадок/пацієнт	новий або повторний випадок ТБ у людини будь-якого віку, виявлений в конкретному місці його перебування або інших порівнянних умовах, де існує ризик інфікування інших людей. Індексний випадок – це випадок, який підлягає розслідуванню та

	виявленню контактних осіб, хоча такий пацієнт може і не бути джерелом інфекції
ІФ	інтенсивна фаза
КМД	комп'ютерна медична діагностика пов'язаних з туберкульозом відхилень на рентгенографії органів грудної клітки
КНС	кількість осіб, яким необхідно провести скринінг для діагностування однієї людини з туберкульозом
Контактна особа	будь-яка особа, яка мала контакт з індексним випадком/пацієнтом
КПФД	комбіновані препарати з фіксованим дозуванням
КСБ	кислотостійкі бактерії
КТ	комп'ютерна томографія
ЛАМ	ліпоарабіманан
ЛВНІ	люди, які вживають наркотичні засоби ін'єкційним шляхом
ЛЖВ	люди, які живуть з ВІЛ
ЛС-ТБ	лікарсько-стійкий туберкульоз (раніше використовували термін «хіміорезистентний туберкульоз»)
ЛТБІ	латентна туберкульозна інфекція, стан стійкої імунної відповіді на антигени МБТ непіслявакцинального характеру за відсутності будь-яких клінічних проявів активного туберкульозу
МБТ	мікобактерія туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*)
мВРД	молекулярні дослідження, рекомендовані ВООЗ для діагностики туберкульозу
мКРЛ	модифікований короткостроковий режим лікування лікарсько-стійкого туберкульозу
МЛС/Риф-ТБ	туберкульоз із множинною лікарською стійкістю/ рифампіцин-резистентний туберкульоз
МЛС-ТБ	туберкульоз із множинною лікарською стійкістю (раніше використовували термін «мультирезистентний туберкульоз»: захворювання на туберкульоз, викликане збудником, стійким, як мінімум, до ізоніазиду та рифампіцину)
МРС	мікробіологічний референтний стандарт

Надавачі медичних послуг	заклади охорони здоров'я будь-якої форми власності та організаційно-правової форми, а також фізичні особи-підприємці, які мають ліцензію на право провадження господарської діяльності з медичної практики та надають на її основі послуги з медичного обслуговування населення
Нрез-ТБ	підтверджений рифампіцин-чутливий, ізоніазид-стійкий ТБ
Операційне дослідження	дослідження в рамках діючої програми, що має на меті забезпечення доказової бази управлінських рішень задля підвищення ефективності втручань в охороні здоров'я.
ПЛ ТБІ	профілактичне лікування туберкульозної інфекції – лікування, яке пропонують особам із можливим ризиком розвитку захворювання на туберкульоз для зменшення цього ризику (синонім: лікування ЛТБІ)
Пре-ШЛС-ТБ	захворювання на туберкульоз, викликане збудником з профілем стійкості, що передує широкій лікарській стійкості: стійкість до будь-якого препарату з групи фторхінолонів (левофлоксацину та/або моксифлоксацину) на додачу до множинної лікарської стійкості або рифампіцин-резистентного туберкульозу
ПФ	фаза продовження
Риф-ТБ	рифампіцин-резистентний ТБ
РКД	рандомізоване клінічне дослідження
РГК	рентгенографія грудної клітки
сКРЛ	стандартизований короткостроковий режим лікування лікарсько-стійкого туберкульозу
СМР	спинно-мозкова рідина
СРБ	С-реактивний білок
СЯД	синтез якісних даних
ТАНК	тест ампліфікації нуклеїнових кислот
ТБ	туберкульоз
ТВГІ	тест вивільнення гамма-інтерферону, використовується для діагностики ЛТБІ, заснований на визначенні імунної відповіді Т-лімфоцитів людини на мікобактеріальні антигени, що проявляється продукцією гамма-інтерферону

ТМЧ	тест на медикаментозну чутливість
ТШП	туберкулінова шкірна проба, тест, заснований на внутрішньошкірному введенні комбінації мікобактеріальних антигенів, метод визначення інфікованості збудником туберкульозу (інша назва – проба Манту)
ФНП	фактор некрозу пухлини
фТМЧ	тест на медикаментозну чутливість, отриманий за допомогою фенотипних методів діагностики
ЦД	цукровий діабет
ЦНС	центральна нервова система
ХОЗЛ	Хронічне обструктивне захворювання легень
ШЛС-ТБ	туберкульоз із широкою лікарською стійкістю (раніше використовували термін «туберкульоз з розширеною резистентністю»): захворювання на туберкульоз, викликане збудником, стійким до будь-якого препарату з групи фторхінолонів та, як мінімум, до одного з додаткових препаратів групи А (бедаквіліну та/або лінезоліду) на додачу до множинної лікарської стійкості або рифампіцин-резистентного туберкульозу

ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ

Туберкульоз (ТБ) залишається однією з глобальних проблем галузі охорони здоров'я як в Україні, так і загалом у світі, відповідно вирішення цієї проблеми потребує ефективної державної відповіді. Питання протидії захворюванню на ТБ в Україні є одним із пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань.

З 2014 р. Україну включено до переліку країн світу з найвищим тягарем туберкульозу із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ). У 2020 р. в Україні зареєстровано 17 593 випадки захворювання на активний ТБ, включно із рецидивами. У розрахунку на 100 000 населення показник захворюваності становив 42,2, що на 29,8% менше ніж у попередньому році.

Натомість, за даними ВООЗ за 2019 рік, оціночний рівень захворюваності в Україні становить 34 000 випадків (22 000–48 000) або 77 на 100 000 населення (від 50 до 110), тож існує проблема недостатнього рівня виявлення ТБ, що поглиблена впливом COVID-19. Тренд до зниження виявлення туберкульозу з початку пандемії COVID-19 спостерігається в усьому світі. Зокрема, в Європейському регіоні ВООЗ, за другий квартал 2020 року виявлено на 35,5% менше випадків ТБ, ніж за аналогічний період 2019 року; в попередні роки виявлення захворювання в регіоні знижувалося в середньому на 5%.

Аналогічна ситуація склалася с виявленням найбільш несприятливої форми ТБ – туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ). В Україні у 2020 р. було виявлено 3820 випадків МЛС-ТБ, що менше на 35,5% порівняно до таких показників у 2019 р. У світі показник випадків МЛС-ТБ серед нових пацієнтів з ТБ знижується в середньому на 5%, в Європейському регіоні ВООЗ зареєстроване зменшення на 3,9% (за даними не менше трирічного періоду). Показник ефективності лікування МЛС-ТБ/туберкульозу із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) в Україні становив 51%, в Європейському регіоні – 58,6%, в середньому у світі – 57%. Показник ефективності лікування туберкульозу із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) в Україні становив 34,4%, в Європейському регіоні – 43%, у світі – 47%. Основними причинами низької ефективності лікування МЛС-ТБ в Україні є високий показник невдачі лікування, втрата з подальшого спостереження та смертність (17,9, 15,5 та 15,2% відповідно). Становить загрозу несвоєчасне звернення хворих по медичну допомогу, пізнє виявлення ТБ та поєднання ВІЛ/ТБ, що обумовлює високі показники смертності від ТБ.

Для комплексного подолання проблеми ТБ розпорядженням Кабінету Міністрів України (*далі* – КМУ) від 27 листопада 2019 р. №1415-р. схвалено Державну стратегію у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 р.

Саме тому впровадження національних стандартів контролю за ТБ, заснованих на принципах доказової медицини, є нагальною потребою. Клінічну настанову «Туберкульоз» розроблено мультидисциплінарною робочою групою, склад якої було затверджено наказом МОЗ України від 18 серпня 2020 р. №1908 (у редакції наказу МОЗ України від 16.02.2021 р. №265 наведено оновлені аспекти контролю за туберкульозною інфекцією, що

ґрунтуються на сучасних міжнародних підходах, заснованих на принципах доказової медицини).

Опрацювання клінічної настанови здійснювалось відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» та зареєстрованої у Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за №2001/22313.

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією «Зведеної настанови ВООЗ з туберкульозу», виданої у 2020–2021 рр., що складається чотирьох модулів:

Модуль 1: профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу (WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment);

Модуль 2: скринінг. Систематичний скринінг на туберкульоз (WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 2: Screening – Systematic screening for tuberculosis disease);

Модуль 3: діагностика. Проведення швидкої діагностики для виявлення туберкульозу (WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update);

Модуль 4: лікування. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment).

Крім того, для синтезу клінічної настанови «Туберкульоз» робочою групою було використано «Настанову ВООЗ з лікування чутливого туберкульозу та надання відповідних медичних послуг пацієнтам з туберкульозом», видану у 2017 р.

Ці інформаційні джерела були обрані робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з туберкульозом, що ґрунтується на принципах доказової медицини щодо ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організації її надання. Клінічні настанови були обрані із врахуванням об'єктивних критеріїв оцінювання, а саме – за допомогою Опитувальника експертизи та атестації настанов AGREE.

Слід зазначити, що на момент розробки даної клінічної настанови в Україні доступні всі підходи до скринінгу, діагностики та лікування захворювання на активний ТБ та латентну туберкульозну інфекцію (ЛТБІ), рекомендовані ВООЗ. Виняток становлять полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на основі чипа (Molbio Truenat) та петльова ізотермічна ампліфікація (TB-LAMP), а також автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот (ТАНК) низької та помірної складності і ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду. Європейський офіс ВООЗ визнав впровадження методик Molbio Truenat) TB-LAMP недоцільним у Європейському регіоні через доступність для всіх пацієнтів з ТБ культуральних тестів з доведеною якістю. У зв'язку з цим

розділи Модулю 3 пов'язані з цими тестами, не включено до даної клінічної настанови.

Поточну клінічну настанову не слід розцінювати як визначений стандарт надання медичних послуг, проте в ній визначено мінімально необхідний перелік діагностично-лікувальних заходів. Шаблонне дотримання положень клінічної настанови не гарантує ефективності лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Остаточне рішення щодо вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар із врахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики і лікування у конкретному медичному закладі.

Дана клінічна настанова носить рекомендаційний характер.

Шкала градації доказових даних та переконливість рекомендацій

Рекомендації ґрунтуються на підході GRADE (Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання)для оцінки якості доказових даних та переконливості рекомендацій. Переконливість рекомендацій відображає якість доказових даних. Якість доказових даних у рекомендаціях було класифіковано за трьома рівнями: високий (А), середній (В) або низький (С). Система GRADE пропонує два класи рекомендацій: наполеглива (1) або умовна (2). Таким чином, у рекомендаціях зазначено якість доказових даних: чим вище якість доказових даних, тим ймовірніше визначення рекомендації як наполегливої; чим більшою є різниця у питаннях вибору та переваг пацієнтів або чим більшою є невизначеність, тим ймовірніше визначення рекомендації як умовної.

Використання оціночних даних (адаптовано за системою GRADE)

Якість доказових даних	**Примітка**
А. Висока	Дуже малоймовірно, що результати подальших досліджень змінять впевненість щодо оцінки впливу
Б. Помірна	Результати подальших досліджень, ймовірно, матимуть суттєвий вплив на впевненість щодо оцінки впливу та можуть змінити попередню оцінку
В. Низька	Подальші дослідження, ймовірно, матимуть суттєвий вплив на впевненість щодо оцінки впливу і, ймовірно, змінять попередню оцінку, проте будь-яка зміна оцінки невизначена

Рекомендація	**Примітка**
1. Наполеглива	При визначенні переконливості рекомендації було враховано якість доказових даних, припущення щодо важливих для пацієнта результатів та вартість

2. Умовна	Існують певні розбіжності у питаннях вибору та аспектах, яким пацієнти надають перевагу, або існує певна невизначеність, тому рекомендацію розроблено з меншою впевненістю, вищою вартістю або більшим обсягом необхідних ресурсів

Згідно з методологією, якої дотримується ВООЗ, для упорядкування доказової бази у заначених документах використовувалися питання щодо кількості популяції, заходів, порівняння, результату (PICO), які були розроблені, щоб створити основу для пошуку, зберігання та аналізу даних. Повні результати аналізу доказової бази доступні у вебдодатках до кожного розділу Зведеної настанови ВООЗ з туберкульозу (2020-2021).

РОЗДІЛ 1. ВИЯВЛЕННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 2 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: СКРИНІНГ. СИСТЕМАТИЧНИЙ СКРИНІНГ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ (2021)).

Рекомендації

Скринінг на туберкульоз у цільових групах населення

1.1. Систематичний скринінг на туберкульоз може проводитись серед загальної популяції в районах із прогнозованою поширеністю туберкульозу 0,5% або вище.
(Оновлена рекомендація: умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

1.2. Можна проводити систематичний скринінг на туберкульоз серед людей з факторами структурного ризику захворювання на туберкульоз. До них належать: жителі бідних міських районів, безхатьки, поселення у віддалених або ізольованих районах, корінне населення, мігранти, біженці, внутрішньо переміщені особи та інші вразливі або маргіналізовані групи з обмеженим доступом до медичної допомоги.
(Існуюча рекомендація: умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

1.3. Людям, які живуть з ВІЛ, слід систематично проходити скринінг на туберкульоз під час кожного відвідування медичного закладу.
(Існуюча рекомендація: наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

1.4. Осередковим та іншим тісним контактам осіб, хворих на ТБ, слід систематично проходити скринінг на ТБ.
(Оновлена рекомендація: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

1.5. Систематичний скринінг на ТБ слід проводити у в’язницях та пенітенціарних установах.
(Оновлена рекомендація: наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

1.6. Працівникам, які на робочих місцях стикаються або стикалися в минулому з дією діоксиду кремнію, слід систематично проходити скринінг на ТБ.
(Існуюча рекомендація: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

1.7. У місцях, де поширеність ТБ у загальній популяції становить 100/100 000 населення або вище, систематичний скринінг на активний туберкульоз може проводитись серед людей, з встановленим фактором ризику розвитку ТБ, які або звертаються по медичну допомогу, або вже її отримують.
(Існуюча рекомендація: умовна рекомендація, дуже низька якість

доказових даних)

1.8. Люди, які не лікувалися від туберкульозу і мають за даними рентгенографії грудної клітки (РГК) фіброзні ураження легень, можуть систематично проходити скринінг на ТБ.
(Існуюча рекомендація: умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Інструменти для скринінгу на ТБ

1.9. Серед осіб віком старше 15 років, які належать до популяцій, в яких рекомендується скринінг на туберкульоз, систематичний скринінг на туберкульоз може проводитись шляхом скринінгу симптомів, РГК або молекулярних діагностичних експрес-тестів, рекомендованих ВООЗ (мВРД), окремо або в комбінації.
(Нова рекомендація: умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)

1.10. Серед осіб віком старше 15 років, які належать до популяцій, в яких рекомендується скринінг на туберкульоз, замість лікарів-фахівців можна використовувати комп'ютерне діагностичне програмне забезпечення для інтерпретації цифрових рентгенівських знімків органів грудної клітки з метою скринінгу та перенаправлення для обстеження на ТБ.
(Нова рекомендація: умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

1.11. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, систематичний скринінг на ТБ слід проводити з використанням рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ: пацієнти, які повідомляють про будь-який із симптомів, наприклад, кашель на момент обстеження, лихоманку, втрату ваги або пітливість уночі, можуть мати захворювання на туберкульоз і потребують обстеження з метою виявлення або спростування туберкульозу та інших захворювань.
(Існуюча рекомендація: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

1.12. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на ТБ можна використовувати дослідження вмісту С-реактивного білка(СРБ) із граничним показником >5 мг/л.
(Нова рекомендація: умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)

1.13. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на туберкульоз можна використовувати РГК.
(Нова рекомендація: умовна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту)

1.14. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на туберкульоз можна використовувати молекулярні діагностичні експрес-тести, рекомендовані ВООЗ.
(Нова рекомендація: умовна рекомендація, помірна якість доказових даних

щодо точності тесту)

1.15. Дорослих та підлітків, хворих на ВІЛ, які знаходяться у лікувальних закладах, де поширеність туберкульозу серед пацієнтів становить більше 10%, слід систематично тестувати на туберкульоз за допомогою молекулярного діагностичного експрес-тесту, рекомендованого ВООЗ.
(Нова рекомендація: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту)

1.16. Серед осіб молодше 15 років, які мають тісні контакти з хворими на туберкульоз, має проводитися систематичний скринінг на туберкульоз з виявленням симптомів, зокрема будь-якого з таких симптомів, як кашель, лихоманка або недостатній набір ваги; або РГК; або обох методів.
(Нова рекомендація: наполеглива рекомендація, низька або помірна якість доказових даних щодо точності тесту)

1.17. Серед дітей молодше 10 років, які живуть з ВІЛ, має проводитися систематичний скринінг на туберкульоз з виявленням симптомів, зокрема будь-якого з таких симптомів, як кашель на момент обстеження, лихоманка або недостатній набір ваги, або тісного контакту з хворими на туберкульоз.
(Нова рекомендація: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)

У контексті цих настанов систематичний скринінг на туберкульоз визначається як **систематизоване виявлення людей, які належать до групи ризику захворювання на туберкульоз, у заздалегідь визначеній цільовій групі з використанням тестів, обстежень або інших процедур, які можна швидко застосувати**. Скринінг-тести, обстеження або інші процедури повинні чітко відокремлювати людей з високою ймовірністю захворювання на туберкульоз від людей, захворювання яких на туберкульоз малоймовірне. Серед осіб з позитивним результатом діагноз потрібно встановити після проведення одного або декількох діагностичних тестів та клінічних досліджень, які разом мають високу точність.

Зазвичай систематичний скринінг на туберкульоз ініціюється медичним закладом. Він може проводитися серед людей, які не звертаються за медичною допомогою, оскільки не мають або не розпізнають симптомів, не вважають, що мають проблеми зі здоров'ям, що потребують лікування, або не мають доступу до медичної допомоги, або з інших причин. Системний скринінг також може бути застосований серед людей, які звертаються за медичною допомогою і мають (або не мають) симптомів або ознак, що можуть бути зумовлені ТБ, і які не можуть бути виявлені в ході пасивного виявлення як імовірні випадки ТБ. Зокрема, потребують допомоги та відповідають критеріям для проведення скринінгу на туберкульоз пацієнти з медичними станами, що становлять фактори ризику захворювання на туберкульоз (наприклад, люди, які живуть з ВІЛ, або ті, хто страждає на цукровий діабет), які можуть звертатися за допомогою з інших причин, крім симптомів, що можуть бути зумовлені ТБ.

Скринінг на туберкульоз виконує два основні завдання: перше полягає у забезпеченні того, щоб захворювання на туберкульоз було виявлено на ранніх термінах і лікування розпочато негайно, з кінцевою метою зменшення ризику отримання незадовільних результатів лікування, поганих наслідків для здоров'я та несприятливих соціальних та економічних наслідків туберкульозу; друге – у зменшенні поширеності захворюваності на туберкульоз на рівні громади через припинення передачі *Mycobacterium tuberculosis* (мікобактерій туберкульозу) та попередження виникнення нових випадків захворювання на туберкульоз у майбутньому. Окрім випадків захворювання на туберкульоз, за допомогою скринінгу також можна визначити осіб, які відповідають критеріям для проходження та яким потенційно потрібно пройти курс профілактичного лікування від туберкульозу (ПЛ ТБІ) після виключення діагнозу туберкульоз, що призведе до запобігання майбутнім випадкам захворювання на ТБ.

Таким чином, існує два основні рівні, зумовлені цими двома основними завданнями, на яких скринінг може покращити стандартну практику лікування туберкульозу: індивідуальний та рівень спільноти. Для осіб, хворих на туберкульоз, скринінгові втручання можуть пришвидшити та підвищити ймовірність встановлення діагнозу та початку лікування і при цьому допомагають уникнути багатьох перешкод у питанні діагностики та лікування, з якими можуть зіткнутися люди, які страждають на туберкульоз, а саме:

- відсутність знань про ознаки та симптоми туберкульозу;
- нерозпізнавання симптомів;
- неможливість звернутися за допомогою або недостатність ресурсів для отримання лікування;
- відсутність доступу до послуг з діагностики та лікування з приводу туберкульозу;
- звернення за допомогою до надавачів медичних послуг, які не мають достатніх знань щодо лікування туберкульозу, або до закладів, послуги з діагностики та лікування туберкульозу в яких недоступні або достатньо якісні.

Окрім поліпшення здоров'я та добробуту кожної людини, скринінгові втручання стосовно інфекційних захворювань на кшталт туберкульозу, також стосуються епідеміології хвороби на рівні громади. Скринінг на туберкульоз, за допомогою якого виявляють та лікують певну частку з групи людей, хворих на туберкульоз, в громаді, спрямований на зменшення поширеності, передачі та майбутньої захворюваності з довгостроковою метою елімінації захворювання серед населення.

Рекомендації, надані в цьому документі, стосуються скринінгових втручань, які проводяться з метою безпосередньої користі, отриманої особами, які проходять скринінг, шляхом поліпшення виявлення та лікування туберкульозу та, тим самим, користі, отриманої більшою громадою за рахунок зменшення тягаря туберкульозу серед населення. Рисунок 1.1 узагальнює потенційний внесок скринінгу на туберкульоз у стандартну практику лікування туберкульозу з урахуванням вищезазначених загальних принципів,

та демонструє концептуальні підходи, якими керувались автори при складанні оновлених настанов щодо проведення скринінгу на туберкульоз 2021 року.

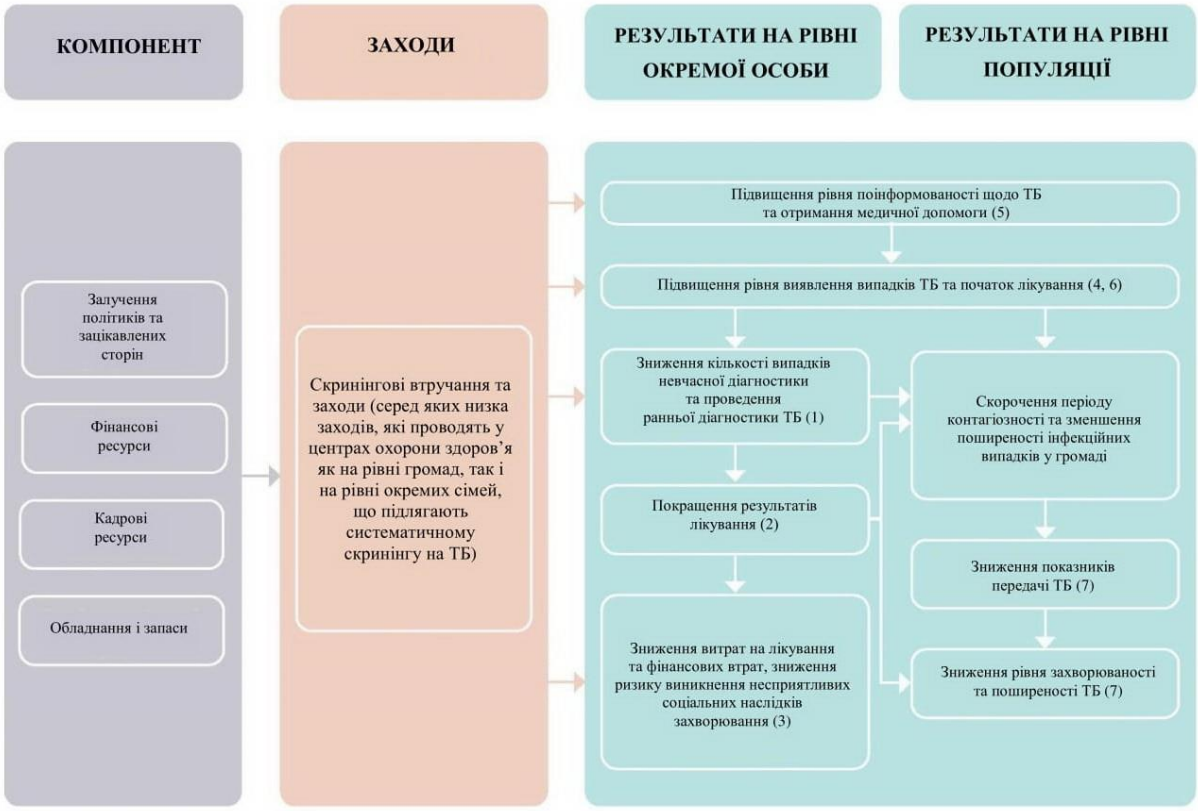


Рисунок 1.1 Концептуальні принципи, які лягли в основу оновлених настанов ВООЗ щодо проведення систематичного скринінгу на туберкульоз ВООЗ 2021 року. Цифри в дужках – номер питання у форматі PICO.

Запитання PICO

1. Чи виявляє скринінг на туберкульоз, проведений серед людей, які страждають на туберкульоз, тих, які мають ранню стадію захворювання, у порівнянні з тими, хворобу яких було виявлено за допомогою пасивного виявлення випадків?

2. Чи є різниця в результатах лікування туберкульозу у людей, хворобу яких було виявлено за допомогою скринінгових втручань, у порівнянні з тими, хворобу яких було виявлено за допомогою пасивного виявлення випадків?

3. Чи встановлення діагнозу та проходження курсу лікування після виявлення захворювання шляхом скринінгу мають різну вартість лікування та ризик виникнення несприятливих соціальних наслідків для людей, хворих на туберкульоз, та їхніх сімей, у порівнянні з встановленням діагнозу та проходженням курсу лікування після діагностики за допомогою пасивного виявлення випадків?

4. Якими є наслідки скринінгу на туберкульоз для людей, які пройшли скринінг та не хворіють на туберкульоз?

5. Чи скринінг на туберкульоз, який застосовується у поєднанні з пасивним виявленням випадків, впливає на подальше звернення особи до медичного закладу, якщо порівнювати із виключно пасивним виявленням?

6. Чи збільшує проведення скринінгу на туберкульоз початкову кількість людей із виявленим туберкульозом порівняно з пасивним виявленням випадків?

7. Чи впливає скринінг на туберкульоз на епідеміологію туберкульозу в громаді, зокрема на поширеність, захворюваність та передачу, порівняно з пасивним виявленням випадків?

8. Якою є ефективність ряду скринінгових інструментів серед людей, які живуть з ВІЛ, порівняно з мікробіологічним референтним стандартом (МРС)?

9. Якою є ефективність ряду скринінгових інструментів у загальних популяціях та групах ризику, представники яких відповідають критеріям для проведення їм скринінгу на туберкульоз, порівняно з МРС?

10. Якою є ефективність ряду скринінгових інструментів у дітей та підлітків, які відповідають критеріям для проведення їм скринінгу на туберкульоз, порівняно з МРС?

11. Якою є ефективність програмного забезпечення для проведення комп'ютерної медичної діагностики (КМД) з метою автоматизованого зчитування цифрових РГК для виявлення захворювання на туберкульоз у випадках скринінгу та сортування?

12. Якою є ефективність молекулярних діагностичних експрес-тестів (мВРД), рекомендованих ВООЗ, у загальних популяціях та групах ризику, представники яких відповідають критеріям для проведення їм скринінгу на туберкульоз, порівняно з МРС?

13. Якій кількості осіб з числа загальної популяції та груп високого ризику необхідно провести скринінг (КНС), щоб виявити одну особу із захворюванням на туберкульоз?

14. Якою є КНС серед осіб, які контактують з людиною, яка має захворювання на туберкульоз, щоб виявити одну людину із захворюванням на туберкульоз?

15. Якими є оцінювані відносні ризики (ВР) виникнення туберкульозу, пов'язані з цілим рядом факторів ризику?

16. Якими є витрати та рентабельність від впровадження скринінгових втручань на туберкульоз?

17. Яке сприйняття та ставлення громад до програм зі скринінгу на туберкульоз?

1.1. Рекомендації щодо систематичного скринінгу на туберкульоз у цільових групах населення

У цих настановах даються рекомендації щодо систематичного скринінгу на туберкульоз для окремих груп населення, для яких вважається, що користь та бажані наслідки скринінгу переважають потенційну шкоду.

Систематичним скринінгом на туберкульоз можна охопити всю популяцію (скринінг для всієї громади); скринінг також може бути націлений на обрані групи ризику або підгрупи людей, які мають підвищений ризик заразитися та захворіти на туберкульоз, мати несприятливі наслідки захворювання, або всього переліченого. Скринінг може бути націлений на людей, які звертаються за медичною допомогою (із симптомами або ознаками, що можуть бути зумовлені туберкульозом, або без них), а також на тих, хто не звертається за допомогою (оскільки не вважають, що мають проблеми зі здоров'ям, які потребують лікування, не мають доступу до медичної допомоги або з інших причин). Крім того, скринінг може допомогти виявити людей, які мають особливо високий ризик розвитку туберкульозу, і, отже, їм може знадобитися повторний скринінг. Це можуть бути, наприклад, люди, в яких виявлені відхилення від норми на РГК, що можуть свідчити про туберкульоз, але яким на момент скринінгу не поставлено діагноз туберкульоз, або люди, яким рекомендовано пройти ПЛ ТБІ. Поєднання скринінгу на туберкульоз зі скринінгом на фактори ризику виникнення туберкульозу також може допомогти виявити фактори ризику на індивідуальному рівні або рівні громади, супутні захворювання та соціально-економічні детермінанти, які потребують втручань для ефективнішої профілактики захворювання.

Надано наполегливі рекомендації для тих груп ризику або підгруп, для яких бажаний ефект від дотримання рекомендації безперечно переважає небажані ефекти. Для цих рекомендацій скринінг вважається здійснюваним, прийнятним і доступним за всіх умов. Для тих груп ризику, для яких бажаний ефект скринінгу на туберкульоз, ймовірно, переважує небажані ефекти, даються умовні рекомендації, але компроміси, рентабельність, доцільність чи доступність, або їх поєднання, є невизначеними. Причинами невизначеності можуть бути: відсутність доказів високої якості, що підтверджують рекомендацію; обмежені доказові дані щодо переваг від реалізації рекомендації; високі витрати або низька доцільність або прийнятність, або їх поєднання.

Необхідно якомога раніше встановити діагноз туберкульоз особам, які належать до груп, що, за відсутності ранньої діагностики та лікування, мають особливо високу ймовірність невиявлення туберкульозу або високий ризик несприятливих наслідків для здоров'я, або все перелічене, навіть якщо відсутні прямі доказові дані переваг скринінгу. Це є обґрунтуванням для надання наполегливої рекомендації попри відсутність прямих доказових

даних високої якості для деяких груп ризику. Однак при визначенні пріоритетів слід також враховувати ризики, пов'язані із скринінгом, зокрема встановлення хибнопозитивних діагнозів, непоказане лікування та додаткові витрати на скринінг ресурсів, необхідних як для роботи з групами ризику, так і для забезпечення інших заходів, спрямованих на поліпшення ранньої діагностики, лікування та профілактики. Отже, через відсутність високоякісних прямих доказових даних балансу «користь/ризик» та рентабельності скринінгу у багатьох з розглянутих груп населення значна кількість рекомендацій щодо проведення скринінгу є умовними.

Ступінь невизначеності щодо компромісів між бажаними та небажаними ефектами різниться залежно від умов і зумовлюється епідеміологічною ситуацією та системою охорони здоров'я. Отже, умовна рекомендація в цих настановах передбачає, що доцільність дотримання рекомендацій повинна оцінюватися в кожному середовищі, і необхідно визначити пріоритетність скринінгу за групами ризику в кожному середовищі.

Що стосується рекомендацій щодо скринінгу на туберкульоз для всіх груп населення та у всіх середовищах, всім людям, яким попередньо встановлено діагноз туберкульоз, слід пропонувати консультування та тестування на ВІЛ. У середовищах з високим рівнем поширеності ВІЛ консультування та тестування на ВІЛ можуть бути запропоновані всім, хто проходить скринінг на туберкульоз. Людям, у яких під час скринінгу виявлено симптоми або прояви, що можуть свідчити про туберкульоз, але яким не встановлено діагноз туберкульоз, слід надавати консультації та рекомендувати звертатися за медичною допомогою, якщо їхні симптоми тривають, з'являються повторно або погіршуються. За можливості слід запропонувати цим особам пройти повторне обстеження на туберкульоз.

Людям, яким встановлено діагноз туберкульоз за допомогою скринінгу, слід пройти скринінг та оцінку харчування. Якщо встановлено факт недостатнього харчування, слід керуватися рекомендаціями ВООЗ щодо підтримки та допомоги у харчуванні хворих на туберкульоз. Втрата або затримка набору ваги в процесі лікування потребують подальшого клінічного обстеження (наприклад, з метою виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів, поганої прихильності до лікування або супутніх захворювань) та оцінки харчування, з метою визначення лікувальної тактики.

Скринінг груп населення з підвищеним ризиком захворювання на туберкульоз є етично обґрунтованим, якщо він призначається та проводиться для поліпшення здоров'я та добробуту окремих осіб та населення в цілому. Таким чином, скринінг сприяє загальному благу та підтримує етичний принцип підзвітності[1]. Скринінг як такий завжди має проводитись з метою надання допомоги тим, хто цього потребує, а його результати ніколи не мають стояти на заваді в'їзду чи працевлаштуванню або дискримінувати жодну особу.

[1]Принцип підзвітності ВООЗ передбачає відповідальність за поводження з особистими даними і узгодженість з іншими етичними принципами.

Проте скринінг груп населення, в основі якого лежить фактор ризику, порушує цілий ряд етичних проблем. По-перше, більшість осіб, яким пропонують пройти скринінг, не хворіють на туберкульоз та не є заразними. Цим відрізняються етичні зобов'язання від зобов'язань, пов'язаних з тестуванням людей, які звертаються за допомогою через свою хворобу. Наприклад, відсутність безпосереднього ризику передачі робить неетичним обмеження пересувань людини, якій пропонують пройти скринінг. Відмову від проходження скринінгу слід поважати і не застосовувати жодних дискримінаційних обмежень. Через програму скринінгу жодні права особи у доступі до медичної допомоги при захворюванні на туберкульоз чи будь-яку іншу причину не повинні обмежуватися.

По-друге, у разі отримання позитивного результату скринінгового тесту є вірогідність його неточності, і тому особа, яка отримала такий результат, повинна мати можливість пройти підтверджувальний тест для забезпечення ефективної діагностики. Інформована згода вимагає ефективної комунікації з кожною особою щодо цієї невизначеності (наприклад, про можливість хибнопозитивних результатів, ризик непоказаного лікування). Належні механізми отримання проінформованої згоди повинні відповідати міжнародним стандартам в галузі прав людини та враховувати різні мови, навички грамотності, а також правовий статус. Про ризик і невизначеність слід повідомляти у прийнятний з культурної та мовної точок зору спосіб, зокрема для тих осіб, чия рідна мова є іноземною для місцевого середовища, для дітей, а також для ув'язнених осіб.

По-третє, туберкульоз непропорційно великою мірою впливає на окремих осіб та групи осіб, які вже знаходяться в несприятливому становищі, зокрема, через хворобу, соціально-економічний або правовий статус. Це все вимагає зусиль для подолання існуючих нерівностей у доступі до послуг та дотримання прав людини, щоб уразливість цільових груп не перешкоджала їх доступу до скринінгу і лікування та не порушувала їхні права. Будь-яке втручання для вразливих груп, зокрема мігрантів, ув'язнених та дітей, повинно включати заходи щодо мінімізації ризику стигматизації. Позитивний результат скринінгового тесту, як і підтверджений діагноз туберкульозу, не повинен впливати на процедуру імміграції, а також використовуватись для примусової міграції чи заборони в'їзду до країни. При проведенні скринінгу у зв'язку з міграцією чи працевлаштуванням слід дотримуватися етичних принципів, які мають відображатися в законах чи інших нормативних актах.

Людям необхідно пропонувати пройти скринінг із забезпеченням суворих вимог щодо дотримання прав людини і етичних міркувань. Етичні принципи політики повинні оцінюватися тими, хто використовує настанови, а погляди та досвід груп населення, які постраждали, повинні збиратися після впровадження як з метою розгляду можливих несподіваних наслідків, так і для забезпечення актуальності та належності доказів, на яких вони базуються. Лікування, орієнтоване на пацієнта, передбачає, серед інших міркувань, що воно надається на рівних правах, маргіналізовані та вразливі групи населення

мають рівні права з усіма іншими групами; в основі проведення скринінгу лежать аспекти захисту прав людини: законом, політиками та практикою мають забезпечуватися відповідні гарантії задля мінімізації будь-яких додаткових стигм, дискримінації, порушення фізичної недоторканності або обмеження свободи пересування; а люди, яким пропонують тестування та лікування, повинні розуміти пов'язані з ними невизначеності, і це допоможе їм приймати рішення щодо можливостей лікування. Слід дотримуватися встановлених принципів щодо прав людини, таких як надання інформованої згоди, недопущення примусу та конфіденційність.

1.1.1. Систематичний скринінг на туберкульоз у загальній популяції

Рекомендація

1.1. Систематичний скринінг на туберкульоз може проводитись серед загальної популяції в районах із прогнозованою поширеністю туберкульозу 0,5% або вище.

(Оновлена рекомендація: умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

Обґрунтування і доказова база

Систематичний скринінг серед загальної популяції проводиться з урахуванням того, що подвійної користі, що приносить це втручання: особам, у яких діагностовано туберкульоз, та громаді, в якій проводиться скринінг. Особи, у яких виявили туберкульоз, можуть отримати вигоду від більш оперативно проведеної діагностики, покращення результатів лікування та зниження витрат на лікування та фінансових втрат, пов'язаних із захворюванням. Систематичний скринінг також приносить користь здоров'ю населення, оскільки зменшує поширеність туберкульозу, а відтак – подальшу передачу туберкульозу.

Існує обмежена кількість прямих доказових даних стосовно індивідуальної користі (поліпшення успіху лікування або зниження смертності) у результаті скринінгу на туберкульоз серед загальної популяції. Є певні дані, що систематичний скринінг допомагає зменшити затримку зі встановленням діагнозу туберкульозу та виявити пацієнтів на більш ранній стадії захворювання. Дані також свідчать про те, що скринінгові втручання призводять до зменшення витрат для пацієнтів, захворювання яких виявлено за допомогою скринінгу, і, що найважливіше, знижують ризик катастрофічних витрат для пацієнтів та їхніх сімей. Однак деякі дані свідчать про те, що частка людей, які не розпочали лікування, вища серед тих, у кого виявили хворобу під час скринінгу, ніж серед тих, хто звернувся з проявами хвороби.

Що стосується переваг скринінгу для громади, то дані стосовно покращення виявлення та поінформованості про хворобу серед загальної популяції внаслідок скринінгу суперечливі, причому жодні з цих даних не є результатом рандомізованих досліджень. Однак є дані про вплив на поширеність та передачу туберкульозу. Дослідження, яке проводилося у

В'єтнамі серед населення з розрахунковою поширеністю туберкульозу 0,35%, в ході якого впродовж 3 років збиралося та за допомогою тесту Xpert MTB/RIF тестувалося мокротиння всіх без винятку людей, засвідчило, що систематичний скринінг зменшує поширеність захворюваності на туберкульоз у дорослих. Обсерваційне дослідження в Китаї, проведене у період між 2013 і 2015 роками, показало, що три раунди скринінгу симптомів всіх без винятку людей у домогосподарствах з подальшою рентгенографією органів грудної клітки призвели до послідовного зменшення абсолютної кількості людей, в яких був виявлений туберкульоз. Крім того, два дослідження продемонстрували нижчу частоту інфікування дітей у кластерах, де проводився скринінг на туберкульоз, порівняно з іншими, де втручання не проводилося.

Це оновлена рекомендація: раніше систематичний скринінг на туберкульоз у загальній популяції рекомендувався у визначених популяціях з надзвичайно високим рівнем невиявленого туберкульозу, який визначався як поширеність 1% або вище. На основі розглянутих оновлених даних члени ГРН дійшли висновку, що 1% поріг, рекомендований в настановах від 2013 року, можна знизити, але висловили думку, що скринінг за програмних умов не буде працювати настільки добре, як під час дослідження у В'єтнамі, і, отже, пропонується запровадити 0,5% порогове значення. Таким чином, члени ГРН рекомендують розглядати можливість загальнопопуляційного скринінгу за поширеності невиявленого туберкульозу о 0,5% або більше.

Рекомендації щодо впровадження

Серйозність та баланс бажаних та небажаних ефектів варіюють залежно від епідеміологічних умов (поширеності туберкульозу та факторів ризику) та інтенсивності скринінгового втручання (охоплення населення та чутливості скринінгового тесту та алгоритму). Наразі не існує доказів того, що скринінг загальної популяції з використанням менш чутливих алгоритмів скринінгу, що починається зі скринінгу симптомів, є ефективним для зменшення поширеності чи передачі ТБ серед населення. Однак існує обмежена кількість доказів щодо того, що скринінг симптомів міг відіграти позитивну роль для людей, яким встановлено діагноз туберкульоз, зокрема через більш ранню діагностику та легший перебіг захворювання, зниження витрат для пацієнта та ризику катастрофічних витрат, пов'язаних з туберкульозом. Баланс потенційних переваг та шкоди в проведення скринінгу може схилити на користь втручання залежно від таких факторів, як поширеність туберкульозу серед населення, яке має пройти скринінг (особливо це стосується випадків невиявленого туберкульозу), точність використовуваних скринінгових та діагностичних тестів, ефективність існуючих алгоритмів виявлення випадків туберкульозу та вразливість популяції, яка проходить скринінг.

Скринінг слід проводити з використанням найбільш чутливих та специфічних скринінгових алгоритмів, які визначають осіб, у кого ймовірність захворювання на туберкульоз є вищою, та діагностичного тесту для підтвердження діагнозу. Високоточні скринінгові тести, такі як РГК та мВРД,

мають високу чутливість, специфічність або те й інше; однак на доцільність їх використання впливають вимоги до ресурсів та реалізації. Скринінг симптомів є менш точним (менша чутливість, специфічність або те й інше), але, як правило, вважається, що його значно простіше провести. Останні дані свідчать про те, що зменшення поширеності туберкульозу серед населення можна досягти за допомогою проведення повторних щорічних скринінгів з використанням чутливого скринінгового алгоритму (мВРД з подальшим клінічним обстеженням). *Див.* розділ 1.2, щоб ознайомитися з рекомендаціями щодо інструментів скринінгу для подальшого аналізу цієї теми.

Хоча впровадження загальнопопуляційної скринінгової програми неодмінно потребує залучення значних ресурсів, врешті-решт вона може призвести до потенційної економії на медичних послугах у довгостроковій перспективі завдяки зменшенню захворюваності в майбутньому. Витрати на проведення скринінгу на території всієї громади будуть сильно відрізнятися, залежно від скринінгових та діагностичних тестів та поширеності туберкульозу серед населення. Рентабельність загальнопопуляційного скринінгу з використанням високоточного алгоритму невідома, але чим вища поширеність захворювання, тим економічно вигіднішим буде втручання. Використання високоточного скринінгового та діагностичного алгоритму обов'язково потребуватиме більше ресурсів, ніж використання підходів до скринінгу на основі симптомів, але такий підхід має більший потенціал для зменшення тягаря туберкульозу для населення.

Оптимальна частота скринінгу серед загальної популяції для досягнення переваг на рівні індивіда чи громади залишається нез'ясованою. Також існує невизначеність щодо того, як люди оцінюють переваги, які очікуються від скринінгу. Огляд якісних досліджень сприйняття скринінгу на туберкульоз громадою показав, що загалом скринінг є прийнятним. Однак поширеним явищем був також опір проходженню скринінгу, що виникав унаслідок поєднання різних факторів, зокрема впевненість у низькому ризику захворювання для себе, недостатня переконаність в ефективності скринінгу, погане ставлення до надання послуг з лікування туберкульозу у громаді, хвилювання про збереження конфіденційності та можливе розкриття діагнозу, а також стурбованість необхідністю прийому протитуберкульозних препаратів.

У наступних розділах даються рекомендації для окремих груп високого ризику.

1.1.2. Систематичний скринінг на туберкульоз у людей з факторами структурного ризику захворювання на туберкульоз

Рекомендація

1.2. Можна проводити систематичний скринінг на туберкульоз серед людей з факторами структурного ризику захворювання на туберкульоз. До них належать: жителі бідних міських районів, безхатьки, поселення у віддалених або ізольованих районах, корінне населення, мігранти, біженці,

внутрішньо переміщені особи та інші вразливі або маргіналізовані групи з обмеженим доступом до медичної допомоги.
(Існуюча рекомендація: умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування і доказова база

Популяції з факторами структурного ризику захворювання на туберкульоз – це ті групи, які зазнають підвищеного ризику розвитку туберкульозу та поганих наслідків для здоров'я внаслідок туберкульозу через структурні детермінанти у своєму середовищі, що визначаються як умови, які створюють або посилюють соціальну стратифікацію (наприклад, соціально-економічна нерівність, приріст населення, урбанізація), а отже, породжують нерівномірний розподіл ключових соціальних детермінант епідеміології туберкульозу, таких як погані житлові умови, бідність та недоїдання, які, в свою чергу, впливають на ризик, вразливість та здатність до відновлення після розвитку хвороби. Фактори структурного ризику захворювання на туберкульоз включають бідність; недоїдання; перенаселеність та погану вентиляція у місцях проживання, роботи та зустрічей; і обмежений або взагалі відсутній доступ до медичної допомоги. Ці фактори ризику не є взаємовиключними, не виключають клінічних факторів ризику, описаних в інших рекомендаціях, і часто обтяжують один одного.

Ця рекомендація існує с 2013 року, коли її було опубліковано у настановах, і з того часу жодного разу не змінювалася, оскільки з часу не було отримано нових доказових даних, які могли б дати відповідь на питання про вплив систематичного скринінгу на туберкульоз у порівнянні з пасивним виявленням випадків у цих групах ризику. Обсерваційні дослідження, які проводилися протягом 2013–2020 років, дозволяють припустити, що скринінг на туберкульоз, проведений серед груп населення, на яких впливають фактори структурного ризику, може спочатку збільшити кількість виявлених випадків туберкульозу та зменшити поширеність туберкульозу, однак усі дослідження мали великий ризик похибок.

Рекомендації щодо впровадження

Через закономірну обмеженість доступу до медичної допомоги, характерну для груп ризику, описані в цій рекомендації скринінгові втручання потрібно буде проводити в громадах, де живуть і працюють представники цих груп населення з метою досягнення ефективного масштабу та охоплення.

Перелік потенційних груп у популяції, які наражаються на фактори структурного ризику, включений до цієї рекомендації, не є вичерпним, і ця рекомендація може застосовуватися до інших груп з високим ризиком розвитку туберкульозу та тих, які мають обмежений доступ до медичних послуг, зокрема до високоякісних послуг з лікування туберкульозу.

Дані про ефективність різних інтервалів скринінгу відсутні, що зумовлює вибір інтервалу скринінгу з точки зору доцільності. Скринінг у громаді повинен максимально поєднуватися зі скринінгом на наявність інших захворювань чи факторів ризику, а також із заходами щодо зміцнення здоров'я чи соціальної підтримки. Якщо скринінг проводиться в таборах біженців та серед переселенців, для отримання рекомендацій з ведення випадків

туберкульозу та операційних міркувань слід ознайомитися з документом *«Лікування та контроль захворюваності на туберкульоз серед біженців та переміщених груп населення»*[2].

1.1.3. Систематичний скринінг на туберкульоз у людей, які живуть з ВІЛ

Рекомендація

1.3. Людям, які живуть з ВІЛ, слід систематично проходити скринінг на туберкульоз під час кожного відвідування медичного закладу.
(Існуюча рекомендація: наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування і доказова база

Люди, які живуть з ВІЛ, мають приблизно в 19 разів більший ризик захворіти на туберкульоз, ніж ті, хто не має ВІЛ. У 2019 році, за оцінками, 44% людей, які живуть з ВІЛ та хворіють на туберкульоз, не отримували допомоги, а 30% усіх смертей, пов'язаних з ВІЛ, були спричинені туберкульозом. Тож, забезпечення раннього виявлення та лікування туберкульозу серед усіх людей, які живуть з ВІЛ, має вирішальне значення для зменшення захворюваності та смертності в цій групі.

Ця рекомендація, яка стосується людей будь-якого віку, була вперше опублікована в 2011 році в *Настановах ВООЗ щодо посиленого контролю випадків туберкульозу та профілактичної терапії ізоніазидом для людей, які живуть з ВІЛ, в умовах обмежених ресурсів*, і вона залишається актуальною. ГРН зауважила про важливість забезпечення діагностики туберкульозу на ранніх стадіях у цій групі ризику, представники якої мають високу ймовірність невиявлення туберкульозу та високий ризик погіршення стану здоров'я за відсутності ранньої діагностики та лікування.

Рекомендації щодо впровадження

Рекомендації щодо специфічних інструментів для скринінгу людей, які живуть з ВІЛ, докладно описані в розділі 1.2. Люди, які живуть з ВІЛ та результат скринінгового тесту яких позитивний або демонструє певні відхилення, повинні продовжувати проходити первинні діагностичні тести для підтвердження або виключення діагнозу туберкульоз, зокрема мВРД тест та ліпоарабіноманнановий імунохроматографічний тест (тест сечі LF-LAM), за наявності показань. Після виключення захворювання на туберкульоз через негативний результат звичайного скринінгового тесту або клінічного обстеження, слід оцінювати можливість проходження ПЛ ТБІ як частини комплексного пакету послуг з ВІЛ.

[2] *Див.* https://apps.who.int/iris/handle/10665/43661.

1.1.4. Систематичний скринінг на туберкульоз у побутових та інших тісних контактів осіб із туберкульозом

Рекомендація

1.4. Осередковим та іншим тісним контактам осіб, хворих на туберкульоз, слід систематично проходити скринінг на туберкульоз.
(Оновлена рекомендація: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

Обґрунтування і доказова база

Осередкові та близькі контакти осіб із захворюванням на туберкульоз мають високий ризик зараження туберкульозом та розвитку туберкульозу. Систематичний огляд, проведений під час оновлення настанови, продемонстрував, що зважена загальна поширеність захворювання на туберкульоз серед усіх тісних контактів хворих на туберкульоз становила 3,6% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 3,3–4,0%), із середнім значенням КНС – 35 (95%ДІ: 17–65). З огляду на високу поширеність захворювання серед контактів осіб, які хворіють на туберкульоз, проведення систематичного скринінгу у цій групі є наполегливою рекомендацією з 2012 року. На засіданні ГРН також були представлені докази щодо наслідків скринінгу серед контактів людей, хворих на туберкульоз, як для окремих осіб, так і для громади. Одне дослідження проведеного скринінгу побутових контактів у В'єтнамі показало збільшення реєстрації випадків ТБ серед контактів в 2,5 рази (ВР – 2,5; 95% ДІ: 2,0–3,2), а також зниження смертності через усі причини серед побутових контактів на 40% (ВР: 0,6; 95% ДІ: 0,4–0,8).

Інше дослідження скринінгу контактів у Південній Африці та Замбії продемонструвало докази того, що скринінг контактів в осередку може зменшити поширеність туберкульозу у більшій громаді через 4 роки, протягом яких проводиться відстеження контактів, хоча ці дані ще не є статистично значимими (відносна поширеність: 0,82; 95% ДІ: 0,64–1,04); також було висловлено припущення, що втручання зменшило передачу туберкульозу, виміряну через частоту інфікованості туберкульозом у школярів (ВР: 0,45; 95% ДІ: 0,20–1,05).

Відповідність критеріям для отримання ПЛ ТБІ слід оцінювати серед усіх контактів хворих на ТБ, які проходять скринінг та не мають ознак туберкульозу. Дітям віком до 5 років, які є осередковими або близькими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень та в яких не виявлено туберкульозу за результатами клінічного обстеження або згідно з національними стандартами, слід проводити профілактичне лікування туберкульозу, навіть якщо тест на туберкульозну інфекцію недоступний. Дітям старше 5 років, підліткам та дорослим, які є осередковими і близькими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень та у яких не виявлено туберкульозу за результатами клінічного обстеження або згідно з національними стандартами, можуть також пройти курс ПЛ ТБІ. ВІЛ-позитивні контактні особи, незалежно від віку, в яких захворювання на

туберкульоз виключено, повинні проходити ПЛ ТБІ як частини пропонованого всебічного пакету послуг з ВІЛ.

Рекомендації щодо впровадження

Скринінг контактів слід проводити завжди, коли особа, хвора на туберкульоз, має будь-яку з наступних характеристик: бактеріологічно підтверджений туберкульоз легень, підтверджений або ймовірний туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або туберкульоз із широкою лікарською стійкістю, людина, яка живе з ВІЛ, або дитина молодше 5 років. Серед контактів пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом зважена загальна поширеність туберкульозу становила 3,4% (95%ДІ: 2,9–3,8). Серед контактів пацієнтів з туберкульозом з множинною лікарською стійкістю або туберкульозом з широкою лікарською стійкістю зважена загальна поширеність туберкульозу становила 3,7% (95%ДІ: 2,4–5,3). Зважена загальна поширеність туберкульозу серед ВІЛ-позитивних контактів становила 11,6% (95%ДІ: 8,2–15,4), із середнім значенням КНС – 9 (95%ДІ: 5–13). Зважена загальна поширеність серед контактів молодше 5 років становила 3,9% (95%ДІ: 2,5–5,4), із середнім значенням КНС –30 (95%ДІ: 12–62), тоді як поширеність серед контактів віком від 5 до 14 років становила 2,4% (95%ДІ: 1,6–3,4), із середнім значенням КНС 36 (95%ДІ: 17–61). Відстеження контактів також може проводитись для хворих на туберкульоз з усіма іншими формами захворювань.

Визначення осередкового або тісного контакту може сильно відрізнятися залежно від середовища, крім того, за певних обставин немає чіткого розмежування домогосподарств, тож, рішення щодо скринінгу побутових та тісних контактів має визначатися місцевими підходами та політикою з пріоритизацією на основі оцінки близькості контакту.

Урахування підгруп

Діти та підлітки мають особливе значення при скринінгу контактів через високу поширеність у наймолодших вікових групах та важливість швидкої діагностики та лікування через ризик швидкого прогресування захворювання у дітей молодше 5 років, а також важливість початку профілактичного лікування, якщо захворювання на туберкульоз виключено (*див.* «Рекомендації щодо впровадження»).

Контактні особи, які живуть з ВІЛ, також мають особливе значення при скринінгу контактів через приналежність до групи, в якій поширеність туберкульозу є надзвичайно високою. Контакти, які живуть з ВІЛ, також мають підвищений ризик швидкого прогресування до активного туберкульозу, у цьому випадку також існує вищий ризик смертності. Контакти ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ з більшою ймовірністю виявляться ВІЛ-позитивними, навіть якщо вони не знають про свій статус. Таким чином, у середовищі з високим рівнем поширеності ВІЛ або якщо індексним пацієнтом є людина, яка живе з ВІЛ, або актуальні обидві умови, усім осередковим та близьким контактам слід запропонувати консультування та тестування на ВІЛ. Для людей, які живуть з ВІЛ і є осередковими та близькими контактами особи, хворої на туберкульоз, і в яких після відповідного клінічного обстеження

встановлена відсутність захворювання на туберкульоз, слід розглянути необхідність проведення ПЛ ТБІ.

1.1.5. Систематичний скринінг на туберкульоз у в'язницях та інших пенітенціарних установах

Рекомендація

1.5. Систематичний скринінг на туберкульоз слід проводити у в'язницях та пенітенціарних установах.
(Оновлена рекомендація: наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування і доказова база

Люди у в'язницях та інших пенітенціарних установах мають підвищений ризик розвитку туберкульозу порівняно із загальною популяцією, і вони часто мають обмежений доступ до медичних послуг. Оціночна захворюваність на туберкульоз серед людей, які знаходяться у в'язницях, у 23 рази вищий, ніж серед загальної популяції. Дані, розглянуті на засіданні ГРН, свідчать про те, що скринінг у в'язницях може покращити раннє виявлення, збільшити загальну кількість виявлених випадків захворювання та зменшити рівень поширеності туберкульозу. В ході одного обсерваційного дослідження було продемонстровано, що серед ув'язнених, в яких захворювання було виявлено в ході скринінгу, менша частка пацієнтів має занедбане захворювання у порівнянні з пацієнтами, яким встановлюється діагноз через пасивне виявлення випадків. Результати двох обсерваційних досліджень продемонстрували, що скринінг на туберкульоз у в'язницях може зменшити поширеність там туберкульозу. Одне дослідження показало, що скринінг у в'язницях може збільшити виявлення випадків захворювання більш ніж на 50%.

На основі цих нових доказових даних та з огляду на високий ризик розвитку туберкульозу в цій групі населення, члени ГРН вважають, що нині ця група ризику заслуговує наполегливої рекомендації щодо скринінгу на туберкульоз. Члени ГРН вважали, що впровадження скринінгу на туберкульоз у в'язницях може потенційно збільшити рівність у доступі до медичної допомоги, особливо в тих місцях, де рівень медичних послуг у в'язницях є недостатніми.

Рекомендації щодо впровадження

В'язнем є будь-яка особа, яка утримується в установі, де провадиться кримінальне судочинство, або виправній установі під час розслідування злочину, особа, яка очікує суду, та особа, яка отримала вирок. Окрім того, люди, які перебувають у виправній установі, майже завжди знаходяться в тісному контакті з кількома іншими ув'язненими; таким чином, щоразу, коли у людини, яка перебуває проживає у в'язниці, діагностується туберкульоз, слід проводити розслідування ув'язнених, які тісно контактували з цією особою (*див.* рекомендацію 1.4). Люди, які працюють у в'язницях та інших

пенітенціарних установах, також мають високий ризик зараження туберкульозом, а отже відповідають критеріям для проходження скринінгу.

В якості мінімального заходу скринінг у в’язницях та інших пенітенціарних установах завжди має передбачати скринінг, коли людина потрапляє в ізолятор, щорічний скринінг та скринінг після звільнення, щоб запобігти повторному перенесенню туберкульозу в спільноту. Слід також забезпечити лікування та подальше обстеження після звільнення.

Скринінг у в’язницях повинен поєднуватися із поліпшенням умов життя та впровадженням заходів інфекційного контролю. За можливості скринінг на туберкульоз у в’язницях та інших пенітенціарних установах слід поєднувати зі скринінгом на інші захворювання, зокрема ВІЛ, та заходами заохочення здорового способу життя серед ув'язнених. Доступні якісне лікування та ефективне ведення випадків, а також ефективні механізми продовження лікування після переведення або звільнення є передумовою запровадження скринінгу. Однак навіть якщо практики боротьби з туберкульозом є недостатніми, можна розпочати скринінг, щоб оцінити тягар невиявлених випадків туберкульозу серед ув’язнених, забезпечити обґрунтування для посилення загальної діагностики та лікування туберкульозу, а також вжити заходів для поліпшення інфекційного контролю та умов життя. Окрім систематичного скринінгу будь-який ув’язнений, у якого з’являються симптоми, що можуть свідчити про туберкульоз, повинен мати легкий доступ до обстеження. Людей, у яких під час скринінгу виявлено імовірність захворювання на туберкульоз, але в яких не діагностовано активну форму туберкульозу, слід поінформувати про важливість звернення за медичною допомогою, якщо симптоми зберігаються, з’являються повторно чи погіршуються.

1.1.6. Систематичний скринінг на туберкульоз у шахтарів та інших осіб, що зазнали впливу кремнієвого пилу

Рекомендація

1.6. Працівникам, які на робочих місцях стикаються або стикалися в минулому з дією діоксиду кремнію, слід систематично проходити скринінг на туберкульоз.
(Існуюча рекомендація: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Обґрунтування і доказова база

Вплив кремнієвого пилу та силікоз є одними з найсильніших факторів ризику розвитку туберкульозу: відносний ризик розвитку у разі силікозу становить 2,8–39 залежно від тяжкості захворювання. Силікоз поширений у шахтарів і є основною причиною високої захворюваності на туберкульоз серед них, вплив силікозу посилюється через високу поширеність ВІЛ. У хворих на туберкульоз та силікоз існує підвищений ризик смерті (ВР: 3,0; 95%ДІ: 1,4–6,3). Таким чином, хоча якість прямих доказів на підтримку скринінгу на туберкульоз у працівників, які зазнають впливу діоксиду кремнію на робочих місцях, є низькою, члени ГРН надають великого значення ранньому

виявленню туберкульозу в цій групі ризику з огляду на високу ймовірність невиявлення туберкульозу, а також інших легеневих захворювань, які можуть бути виявлені за допомогою скринінгу. Ця рекомендація існує з 2013 р., коли її було опубліковано у настановах, і з того часу жодного разу не змінювалася, оскільки з часу останнього засідання групи з розробки настанов не було отримано нових переконливих доказових даних.

Рекомендації щодо впровадження

Дані про ефективність різних інтервалів для проведення скринінгу обмежені. ГРН припускає, що інтервал для проведення скринінгу має бути не більше 12 місяців, якщо це можливо, натомість коротший інтервал може виявитися навіть кориснішим. За можливості, скринінг на туберкульоз слід поєднувати із скринінгом на інші захворювання та заходами заохочення здорового способу життя, а також із зусиллями щодо поліпшення умов праці (особливо за рахунок зменшення впливу діоксиду кремнію) та умов життя. Під час працевлаштування скринінг повинен розглядатися як сфера відповідальності роботодавця, а в законодавстві країни з охорони праці має бути норма, яка регулює це питання.

1.1.7. Систематичний скринінг на туберкульоз у людей, які відвідують заклади охорони здоров'я та мають фактори ризику захворювання на туберкульоз за клінічними показниками

Рекомендації

1.7. У місцях, де поширеність туберкульозу у загальній популяції становить 100/100 000 населення або вище, систематичний скринінг на захворювання на туберкульоз може проводитись серед людей з фактором ризику розвитку туберкульозу, які або звертаються за медичною допомогою, або вже її отримують.
(Існуюча рекомендація: умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

1.8. Люди, які не лікувалися від туберкульозу і мають за даними рентгенографії грудної клітки фіброзні ураження легень, можуть систематично проходити скринінг на туберкульоз.
(Існуюча рекомендація: умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування і доказова база

Кілька клінічних характеристик, станів та супутніх захворювань можуть свідчити про підвищений ризик розвитку захворювання на туберкульоз або погані наслідки хвороби, або того й іншого. Люди, які не лікувалися від туберкульозу і мають за даними РГК фіброзні ураження легень і в яких не діагностований активний ТБ, мають підвищений ризик розвитку захворювання. Цих осіб часто виявляють в ході скринінгу на туберкульоз або клінічного обстеження після скринінгу, а також під час клінічного обстеження з інших причин. Особи з іншими факторами ризику розвитку туберкульозу або несприятливих наслідків туберкульозу часто можна легко визначити в

лікувальних закладах. У таблиці 1.1. узагальнені дані про основні фактори ризику виникнення туберкульозу та несприятливих наслідків захворювання. Групи з іншими факторами ризику, наприклад, люди зі злоякісними пухлинами та іншими розладами, що порушують їхню імунну систему, та люди, які отримують імуносупресивну терапію, також можуть бути в пріоритеті, залежно від місцевої епідеміології та спроможності системи охорони здоров'я.

Ця рекомендація існує с 2013 року, коли її було опубліковано у настановах, і з того часу жодного разу не змінювалася, оскільки з часу останнього засідання ГРН не було отримано нових переконливих доказових даних, які могли б дати відповідь на питання про вплив систематичного скринінгу на туберкульоз порівняно з пасивним виявленням випадків у цих групах ризику.

Таблиця 1.1. Фактори ризику виникнення ТБ, які слід враховувати при визначенні пріоритетності скринінгу на туберкульоз серед людей, які звертаються за медичною допомогою

Фактор ризику	Ризик виникнення туберкульозу або несприятливих результатів захворювання
Фіброзні ураження на РГК	Дослідження продемонстрували підвищений ризик розвитку захворювання на туберкульоз серед осіб із фіброзними ураженнями, виявленими на РГК, яким не встановлено діагнозу туберкульозу[а].
Цукровий діабет (ЦД)	Систематичні огляди виявили, що ризик розвитку туберкульозу для пацієнтів із ЦД коливається від 1,5 до 2,0–3,1, із зменшенням ризику для пацієнтів з контрольованим ЦД. Пацієнти з ЦД також мали підвищений ризик виникнення рецидиву, неефективності лікування та смерті[б].
Туберкульоз в анамнезі	Пацієнти з туберкульозом в анамнезі мають підвищений ризик виникнення наступних епізодів туберкульозу, несприятливих результатів та розвитку туберкульозу, стійкого до ліків[в].
Хронічне захворювання легень	В ході досліджень виявлено ВР розвитку туберкульозу серед осіб із ХОЗЛ від 2,5 в Китаї до 3,0 у Швеції[г].
Куріння	Систематичні огляди виявили, що люди, які курять або мають куріння в анамнезі, мають підвищений ризик розвитку туберкульозу, показник ВР становить від 1,5 до 2,0–3,3; курці також мають підвищений ризик стійкого до ліків туберкульозу та несприятливих наслідків туберкульозу, в тому числі рецидиву та смерті[д].
Розлад, пов'язаний із вживанням алкоголю	Систематичні огляди виявили 1,35–1,9 ВР, що виникає внаслідок вживання алкоголю, і 3–3,33 ВР, що виникає внаслідок розладів, пов'язаних із

	вживанням алкоголю, а також підвищений ризик неефективності лікування та розвитку стійкого до ліків туберкульозу. Аналіз залежності «вплив–відповідь» показав, що на кожні 10–20 г добового прийому алкоголю ризик виникнення туберкульозу збільшився на 12%[е].
Розлад, пов'язаний із вживанням наркотичних речовин	Люди з розладом, пов'язаним із вживанням наркотичних речовин, мають підвищений ризик неефективності лікування, розвитку медикаментозної резистентності та смертності від туберкульозу через низький рівень прихильності та збіг клінічних, соціально-економічних та структурних факторів ризику[ж].
Недоїдання	Систематичний огляд показав, що нижчий ІМТ пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку туберкульозу із зниженням захворюваності на туберкульоз на 13,8% (95% довірчий інтервал: 13,4–14,2) на одиницю збільшення ІМТ у межах 18,5–30 кг/м^2. Існує декілька механізмів збільшення ризику розвитку туберкульозу через недоїдання, зокрема через вплив на клітинний імунітет та дефіцит мікронутрієнтів, а інші стани можуть збільшити ризик виникнення туберкульозу і недоїдання одночасно, зокрема психічні захворювання та вживання психоактивних речовин[з].
Вагітність	За даними дослідження, проведеного за даними національного реєстру в Швеції, захворюваність на туберкульоз серед вагітних та жінок у післяпологовому періоді є відповідно у 1,4 та 1,9 вищою за невагітних жінок. Туберкульоз під час вагітності призводить до несприятливих наслідків та ускладнень під час пологів. Ці наслідки включають приблизно в 2 рази вищий ризик передчасних пологів, низьку масу тіла та затримку внутрішньоутробного розвитку і 6-кратне збільшення ризику перинатальної смерті[и].
Імунодефіцитні стани (трансплантація органів, ниркова недостатність, діаліз)	В ході систематичних оглядів встановлено, що пацієнти з імунодепресією з інших причин, крім ВІЛ, зокрема ті, переніс трансплантацію органів, проходить гемодіаліз або має ниркову недостатність, мають значно підвищений ризик розвитку туберкульозу: одне дослідження показало, що захворюваність на туберкульоз у пацієнтів з трансплантованим органом у 20–74 рази вища

	порівняно із загальною популяцією; одне дослідження показало, що захворюваність на туберкульоз у пацієнтів на діалізі у 10–25 разів вища за за загальну популяцію; в іншому, когортному, дослідженні захворюваність у пацієнтів на діалізі виявилася у 100 разів вищою[к].
Працівники охорони здоров'я	В ході систематичного огляду виявлено, що показник захворюваності на туберкульоз серед працівників охорони здоров'я становив 2,94 порівняно із загальною популяцією[л].

[а]Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. Bibl Tuberc. 1970;26:28–106. Meijer J, Barnett GD, Kubík A, Stýblo K. Identification des sources d'infection [Identification of sources of infection]. Bull Int Union Tuberc. 1971;45:5–54. Okada K, Onozaki I, Yamada N, Yoshiyama T, Miura T, Saint S, et al. Epidemiological impact of mass tuberculosis screening: a 2-year follow-up after a national prevalence survey. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:1619–24. doi:10.5588/ijtld.12.0201. Gao L, Li X, Liu J, Wang X, Lu W, Bai L, et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2017;17:1053–61. doi:10.1016/s1473–3099(17)30402–4.

[б]Hayashi S, Chandramohan D. Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2018;23:1058–70. doi:10.1111/tmi.13133. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad L J. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2017;12:e0187967. doi:10.1371/journal.pone.0187967. Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lönnroth K, et al. Addressing diabetes mellitus as part of the strategy for ending TB. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016;110:173–9. doi:10.1093/trstmh/trv111. Baker MA, Harries AD, Jeon C Y, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. BMC Med. 2011;9:81. doi:10.1186/1741–7015–9–81.

[в]Zignol M, Wright A, Jaramillo E, Nunn P, Raviglione MC. Patients with previously treated tuberculosis no longer neglected. Clin Infect Dis. 2007;44:61–4. doi:10.1086/509328. Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, Van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? Lancet Infect Dis. 2003;3:282–7. doi:10.1016/s1473–3099(03)00607–8. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Специфічністьиу GD, Borgdorff MW, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:1430–5. doi:10.1164/rccm.200409–1200OC. Osman M, Welte A, Dunbar R, Brown R, Hoddinott G, Hesseling AC, et al. Morbidity and mortality up to 5 years post tuberculosis treatment in South Africa: a pilot study. Int J Infect Dis. 2019;85:57–63. doi:10.1016/j.ijid.2019.05.024.

[г]Inghammar M, Ekbom A, Engström G, Ljungberg B, Romanus V, Löfdahl CG, et al. COPD and the risk of tuberculosis–a population-based cohort study. PLOS ONE. 2010;5:e10138. doi:10.1371/journal.pone.0010138. Lee CH, Lee MC, Shu CC, Lim CS, Wang J Y, Lee LN et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. BMC Infect Dis. 2013;13:194. doi: 10.1186/1471-2334-13-194.

[д]Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. Chest. 2016;150:164–79. doi:10.1016/j.chest.2016.03.060. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLOS Med. 2007;4:e20. doi:10.1371/journal.pmed.0040020. Wang MG, Huang WW, Wang Y, Zhang YX, Zhang MM, Wu SQ, et al. Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. Infect Drug Resist. 2018;11:873–87. doi:10.2147/idr.s164596. Alavi-Naini R, Sharifi-Mood B, Metanat M. Association between tuberculosis and smoking. Int J High Risk Behav Addict. 2012;1:71–4. doi:10.5812/ijhrba.5215.

[е]Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Samokhvalov AV, Lönnroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. Eur Respir J. 2017;50:1700216. doi:10.1183/13993003.00216–2017. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol consumption and risk of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22:1277–85. doi:10.5588/ ijtld.18.0092. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. BMC Public Health. 2009;9:450. doi:10.1186/1471-2458–9-450.

[ж]Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. Clin Infect Dis. 2009;48:72–82. doi:10.1086/594126. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. Curr Opin HIV AIDS. 2012;7:345–53. doi:10.1097/COH.0b013e328354bd44. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. J Bras Pneumol. 2018;44:145–52. doi:10.1590/s1806–37562017000000443.

[з]Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. Int J Epidemiol. 2010;39:149–55. doi:10.1093/ije/dyp308. Cegielski J P, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8:286–98.

[и]Jonsson J, Kühlmann-Berenzon S, Berggren I, Bruchfeld J. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. Eur Respir J. 2020;55:1901886. doi:10.1183/13993003.01886–2019. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. Lancet Glob Health. 2014;2:e710–6. doi:10.1016/ s2214–109x(14)70330–4. doi:10.1016/S2214–109X(14)70330–4. Loto OM,

Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. J Pregnancy. 2012;2012:379271. doi:10.1155/2012/379271.

[к]Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis. 2005;40:581– 7. doi:10.1086/427692. Moore DA, Lightstone L, Javid B, Friedland JS. High rates of tuberculosis in end-stage renal failure: the impact of international migration. Emerg Infect Dis. 2002;8:77–8. doi:10.3201/eid0801.010017. Moran E, Baharani J, Dedicoat M, Robinson E, Smith G, Bhomra P, et al. Risk factors associated with the development of active tuberculosis among patients with advanced chronic kidney disease. J Infect. 2018;77:291–5. doi:10.1016/j.jinf.2018.06.003.

[л]Uden L, Barber E, Ford N, Cooke GS. Risk of tuberculosis infection and disease for health care workers: an updated meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2017;4:ofx137. doi:10.1093/ofid/ofx137.

Рекомендації щодо впровадження

Ця рекомендація стосується втручань, які слід проводити додатково до пасивного виявлення випадків, а саме належного розподілу потоків і обстеження людей, що звертаються за допомогою та повідомляють про ознаки або симптоми туберкульозу, що повинно бути зроблено за усіх обставин, і особливо важливо для ретельного впровадження серед людей, які мають фактори ризику розвитку туберкульозу.

Мають бути визначеними пріоритети щодо груп на основі ризику виникнення туберкульозу, ризику несприятливих наслідків лікування, якщо діагностика затримується, та розміру групи ризику в певних умовах. Люди які живуть з ВІЛ, люди, які нещодавно мали тісний контакт з хворим на туберкульоз, та люди з силікозом, повинні завжди проходити скринінг на туберкульоз, як описано вище (рекомендації 1.3, 1.4 та 1.6). Інші фактори ризику, які свідчать про необхідність розглянути особу для проведення скринінгу, перелічені в таблиці 1.1.

Залежно від впливу та відповідності критеріям для пацієнта може бути корисним проходження ПЛ ТБІ у разі наявності декількох клінічних факторів ризику, зазначених вище.

Працівники охорони здоров’я – це особлива група, яка заслуговує на увагу при скринінгу в медичних закладах з огляду на потенційно високий рівень контакту в ході здійснення професійної діяльності та ризик подальшого інфікування пацієнтів.

1.2. Рекомендації щодо інструментів для систематичного скринінгу на туберкульоз

Інструменти для скринінгу на туберкульоз розроблені для того, щоб відокремити людей із більшою ймовірністю захворювання на туберкульоз від тих, хто має низьку ймовірність, і можна вважати, що вони не хворіють на туберкульоз. Вони не призначені для постановки остаточного діагнозу. У цілому, щоб забезпечувати інформативність у контексті скринінгу, вони мають бути легкими у застосуванні забезпечувати швидкий результат. Після скринінгових тестів необхідно зробити діагностичний тест, як частину

комплексної клінічного обстеження, щоб підтвердити або виключити захворювання на туберкульоз у осіб, скринінг яких виявив позитивний результат.

Найкращою стратегією скринінгу є стратегія з високою загальною кількістю істинно позитивних випадків туберкульозу, кількома помилковими результатами, низькою КНС, низькою вартістю, швидким і простим алгоритмом та високою прийнятністю для клієнтів. Зазвичай на практиці багато з цих факторів суперечні, тому для того, щоб вирішити, які інструменти та алгоритми скринінгу використовувати, необхідно провести багатофакторний аналіз.

У 2014 р. ВООЗ опублікувала звіт, в якому узагальнені бажані характеристики або профілі цільових продуктів скринінгових тестів для виявлення туберкульозу. У звіті наголошено, що мінімальні вимоги до цільового скринінгового тесту – це загальна чутливість 90% і специфічність 70% для виявлення туберкульозу легень або виключення його у осіб, які проходять скринінг. Ґрунтуючись на цих орієнтирах, ГРН розглянула низку потенційних інструментів для скринінгу на туберкульоз у різних популяціях.

1.2.1. Інструменти для скринінгу на туберкульоз серед загальної популяції та груп високого ризику

Рекомендація

1.9. Серед осіб віком старше 15 років, які належать до популяцій, у яких рекомендується скринінг на туберкульоз, систематичний скринінг на туберкульоз може проводитись шляхом скринінгу симптомів, РГК або мВРД, окремо або в комбінації.

(Нова рекомендація: умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)

Обґрунтування і доказова база

Використані для пояснення цієї рекомендації дані отримано з систематичного огляду діагностичної точності використання симптомів та РГК для виявлення захворювання на туберкульоз серед осіб віком старше 15 років із негативним або невідомим ВІЛ-статусом. Огляд включав аналіз скринінгу, проведеного серед загальної популяції (зокрема кількох обстежень поширеності, проведених в країнах Африки та Азії), а також скринінгу, проведеного в групах високого ризику (зокрема контактів хворих на туберкульоз, ув’язнених та інших). Також для пояснення цієї рекомендації було включено дані з окремого огляду діагностичної точності тестів мВРД, які використовуються як інструмент скринінгу в осіб із груп високого ризику віком старше 15 років (зокрема контактів хворих на туберкульоз, ув’язнених та шахтарів, усіх з негативним або невідомим ВІЛ-статусом). Усі дані були об’єднані для оцінки чутливості та специфічності кожного скринінгового інструменту, оскільки доказів для оцінки точності інструментів скринінгу в кожній групі високого ризику недостатньо (дані щодо ефективності інструментів у людей, які живуть з ВІЛ, буде представлено пізніше, в

рекомендаціях 1.11–1.15). Базовим стандартом, що застосовувався протягом усього періоду, був бактеріологічно підтверджений туберкульоз легень. У таблиці 1.2 підсумовується діагностична точність розглянутих скринінгових інструментів.

Таблиця 1.2. Діагностична точність симптомів, рентгенографії органів грудної клітки та мВРД для скринінгу на туберкульоз

Скринінговий тест	Кількість досліджень (кількість учасників)	Чутливість	Кількість досліджень (кількість учасників)	Специфічність
Профіль цільових продуктів ВООЗ	н/з	> 0,90	н/з	> 0,70
Тривалий кашель (≥ 2 тижні)	40 (6 737)	0,42	40 (1 284 181)	0,94
Будь-який кашель	21 (2 734)	0,51	21 (768 291)	0,88
Будь-який симптом туберкульозу (кашель, кровохаркання, лихоманка, нічне потовиділення, втрата ваги)	28 (3 915)	0,71	28 (460 878)	0,64
Рентгенограма органів грудної клітини (РГК, будь-яке відхилення від норми)	22 (4 243)	0,94	22 (1 012 752)	0,89
РГК (відхилення від норми, що імовірно викликане ТБ)	19 (2 152)	0,85	19 (464 818)	0,96
мВРД	5 (337)	0,69	5 (8 619)	0,99

Примітка. н/з: не застосовується.

Рекомендації щодо впровадження, що стосуються всіх інструментів

ГРН вважає, що всі три підходи (скринінг симптомів, РГК та мВРД) можуть мати значення для скринінгу на туберкульоз у загальній популяції. Рейтинг інструментів відповідно до демонстрованої точності, запропонований ГРН, це: 1 – РГК; 2 – мВРД; 3 – скринінг на будь-який симптом туберкульозу (вища чутливість та менша специфічність); і 4 – скринінг на будь-який кашель або кашель, що триває від 2 тижнів (нижча чутливість та вища специфічність). Однак найбільшу простоту застосування на сьогодні демонструє скринінг

симптомів, і меншу – РГК та мВРД, оскільки для їхнього застосування потрібне додаткове обладнання та ресурси. ГРН зазначила, що фактори, пов'язані з вибором і потоком пацієнтів та часом, можуть впливати на показники точності, що спостерігаються для РГК при виявленні туберкульозу. Висновки щодо використання мВРД для скринінгу у загальній популяції стосуються переважно об'єднаних досліджень серед груп ризику, і, отже, існує невизначеність щодо того, чи результати безпосередньо застосовні до загальної популяції із близьким за значенням тягарем туберкульозу.

ГРН зазначила, що різні підходи до скринінгу симптомів пропонують різні компроміси щодо чутливості та специфічності. З точки зору алгоритму, доцільність впровадження скринінгу симптомів робить цей варіант найдоступнішим. Скринінг симптомів є стандартним елементом клінічного обстеження і може повторюватися з необхідною частотою.

Проведення ж РГК та мВРД потребують додаткових ресурсів. Рентгенографія передбачає вплив іонізуючого випромінювання, що може збільшити ризики раку в довгостроковій перспективі. Проте інновації в рентгенографії за останні роки дозволили істотно знизити рівень радіаційного опромінення. Загалом РГК вважається безпечною при застосуванні дози опромінення 0,1 мЗв, що відповідає 1/30 середньорічної дози опромінення із навколишнього середовища (3 мЗв) і 1/10 річної прийнятої дози іонізуючого випромінювання для широкого загалу (1 мЗв). Особливо вразливими до іонізуючого випромінювання від рентгенографії є вагітні жінки, а у дітей триваліша тривалість життя і, отже, більше часу для розвитку наслідків радіаційного впливу на здоров'я. Однак для вагітної жінки, її плоду та для дітей РГК вважається методом, який не представляє значного ризику за умови дотримання належних практик, оскільки основний промінь спрямований в сторону від органів малого тазу.

Точність мВРД для скринінгу відрізняється від точності мВРД для діагностики, а різні прогнозні значення пов'язані з позитивним та негативним тестом через різницю в поширеності туберкульозу в популяціях, що тестуються. Отже, слід інтерпретувати результати належним чином, а особи, результат скринінгу на туберкульоз яких, проведений за допомогою тесту мВРД, позитивний, повинні пройти ретельне клінічне обстеження, яке може передбачати подальші тести та процедури, такі, як РГК, повторний тест мВРД на додаткових зразках мокротиння та інші дослідження, щоб перед початком лікування остаточно встановити діагноз туберкульозу. Ці тести можна застосовувати на мокротинні лише тоді, коли людина може відхаркуватись. Тест мВРД слід обирати в першу чергу для діагностики (якщо остаточного результату ще немає), а не для скринінгу. А використання мВРД як інструменту скринінгу вимагає значних ресурсів, зокрема збільшення пропускної спроможності та розширення діагностичних мереж та мереж транспортування зразків. З точки зору доцільності та наявних ресурсів, країни можуть обрати пріоритетність скринінгу на туберкульоз із використанням

тестів мВРД серед певних підгруп з більш високим ризиком розвитку туберкульозу.

Країни повинні встановити скринінг симптомів, РГК та мВРД в якості національних алгоритмів скринінгу та діагностики, відповідно до цілей та завдань скринінгу, популяцій, що проходять скринінг, доцільності, доступних ресурсів та рівності.

1.2.2 Використання програмного забезпечення для автоматизованого зчитування цифрових рентгенограм органів грудної клітки

Рекомендація

1.10. Серед осіб віком старше 15 років, які належать до популяцій, у яких рекомендується скринінг на туберкульоз, замість лікарів-фахівців можна використовувати комп'ютерне діагностичне програмне забезпечення для інтерпретації цифрових рентгенівських знімків органів грудної клітки з метою скринінгу та сортування осіб, хворих на туберкульоз.
(Нова рекомендація: умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

Обґрунтування і доказова база

Використання РГК для скринінгу на туберкульоз є практикою, яка застосовується впродовж кількох десятиліть. Також РГК регулярно використовується для розподілу потоків пацієнтів, які звертаються до лікаря з ознаками, симптомами або факторами ризику розвитку туберкульозу, щоб визначити оптимальний клінічний метод для належного обстеження. Однак за багатьох обставин використання РГК для скринінгу та розподілу потоків обмежується через недоступність кваліфікованого медичного персоналу, який може інтерпретувати рентгенологічні зображення, та значну варіативність рішень, пов'язаних з туберкульозом, які приймають різні фахівці або один фахівець через проміжок часу.

Розроблено численні специфічні програмні пакети, що забезпечують комп'ютерну медичну діагностику пов'язаних з туберкульозом відхилень на рентгенографії органів грудної клітки (КМД) або автоматизовану інтерпретацію цифрових зображень рентгенограми органів грудної клітки з чіткою метою визначення ймовірності захворювання на туберкульоз, як можливе вирішення із застосуванням технологій проблеми, пов'язаної з читанням рентгенограми грудної клітки людиною.

ГРН розглянула продуктивність програмного забезпечення КМД окремо для скринінгу і розподілу потоків. У цих настановах під розподілом потоків розуміють процес визначення алгоритмів діагностики та лікування для людей на основі їхніх симптомів, ознак, маркерів ризику та результатів тестів. Розподіл потоків передбачає оцінку ймовірності різних диференціальних діагнозів як основи для прийняття клінічних рішень, яка може слідувати більш або менш стандартизованим протоколам та алгоритмам і для якої передбачено декілька етапів. Тест для розподілу потоків у випадку туберкульозу – це тест, який можна швидко провести у людей, які звертаються до медичного закладу, з метою виявлення тих, хто має пройти подальше діагностичне дослідження

задля виявлення туберкульозу та тих, хто має пройти подальше дослідження для встановлення іншого діагнозу, відмінного від діагнозу туберкульоз (стосується тих, результати тесту яких є негативним або нормальним. Хоча розподіл потоків та скринінг можуть в дечому співпадати, існує кілька ознак, за допомогою яких можна відрізнити скринінг від розподілу потоків при оцінці ефективність програмного забезпечення для КМД:

• Прояви захворювання можуть відрізнятися при проведенні скринінгу в популяціях, які цього потребують, і в яких імовірнішими є більш ранні рентгенологічні прояви туберкульозу у порівнянні з розподілом потоків. Отже, однаковий показник чутливості і специфічності можна не досягти, а можна і досягти, але з іншим пороговим показником.

• Зазвичай поширеність туберкульозу буде набагато нижчою у популяціях, які пройшли скринінг (<5%), ніж у тих, які пройшли розподіл потоків (10–20%), що вплине на прогностичні значення тесту та кількість осіб, яким встановлено вірний та невірний діагноз.

• Етичні наслідки невиявлення туберкульозу чи інших, не пов’язаних з туберкульозом, але клінічно значущих відхилень на рентгенограмі грудної клітки, що потребують подальшого обстеження, відрізняються для груп населення, які не звертаються по медичну допомогу у порівнянні з тими, хто звертається.

• Попередньою оцінкою ВООЗ використання КМД для автоматизованої інтерпретації цифрових рентгенограм грудної клітки для виявлення туберкульозу відзначено, що для адекватної оцінки діагностичної точності необхідно оцінити програмне забезпечення для РГК із використанням стандартної панелі файлів рентгенограм грудної клітки із пов’язаними демографічними та клінічними даними пацієнтів з туберкульозом, отриманими з репрезентативної сукупності для оцінки відповідності технології. Вважалося важливим, щоб такі оцінки гарантували, що бібліотеки рентгенограм грудної клітки, що використовуються при оцінці, не були доступними для розробки, навчання або оцінки програмного забезпечення КМД. На цьому засіданні ГРН було проведено огляд обсягу для надання незалежних оцінок, які відповідають цим критеріям. Було отримано три незалежні оцінки як для використання скринінгу, так і для використання сортування, що оцінювали ефективність трьох різних програм КМД, та результати представлено ГРН. Оцінки включали всі продукти, які отримали знак відповідності стандартам якості «CE» (букв. Conformité Européenne із зазначенням відповідності певним директивам або стандартам Європейського економічного простору) до січня 2020 року[3]. При цьому члени ГРН не знали торгових марок, під якими було випущено програмне забезпечення. Було проведено окрему оцінку якості цих оцінок та результати представлені на розсуд ГРН.

• Програми КМД продукують числовий показник відхилення від норми для кожного зчитуваного цифрового зображення, який потім можна порівняти

[3]Трьома технологіями, які отримали знак «CЄ» до січня 2020 року та були включені до всіх оцінок, є CAD4TB v6, Delft Imaging; Lunit Insight CXR, Lunit Insight; та qXR v2, Qure.ai.

з пороговим показником, визначеним користувачем, щоб визначити, чи слід направляти пацієнта на подальшу діагностичну процедуру для виявлення туберкульозу. Оскільки показники відхилення від норми продукуються безперервно, чутливість і специфічність можуть варіюватися від 0 до 100%, залежно від того, де встановлено поріг. Для того, щоб ГРН могла надати свою оцінку кожній програмі, було встановлено поріг, який відповідав 90% чутливості для виявлення туберкульозу легень на основі МРС. Отриманий супутній показник специфічності для програмного забезпечення відповідно до актуального на той час порогу повідомлявся і порівнювався з діагностичною точністю результатів, представлених рентгенологами, які інтерпретують рентгенограмі грудної клітки, в тих самих дослідженнях.

• Через специфічні методологічні труднощі оцінки діагностичної точності КМД не вдалося об'єднати між програмами чи оцінками. Таким чином, ефективність програм КМД та рентгенологів з представлених оцінок була надана у вигляді діапазонів (*див.* таблицю 1.3). Три включені оцінки стосувалися ефективності кожної програми в різних групах населення та в різних середовищах.

Таблиця 1.3. Діапазони чутливості та специфічності програмного забезпечення для автоматизованого виявлення та зчитування рентгенологами, які інтерпретують цифрові рентгенограми органів грудної клітки для виявлення бактеріологічно підтвердженого туберкульозу у трьох програмах за даними трьох незалежних оцінок програмного забезпечення в різних групах та середовищах

Тип випадку та тип спеціаліста	**Діапазон точності оцінки**	
	Чутливість	**Специфічність**
Профіль цільових продуктів ВООЗ	>0,90	>0,70
Випадок із використанням скринінгу		
Програмне забезпечення для КМД	0,90–0,92	0,23–0,66
Рентгенограма грудної клітки та рентгенолог, який інтерпретує результати	0,82–0,93	0,14–0,63
Випадок із використанням сортування		
Програмне забезпечення для КМД	0,90–0,91	0,25–0,79
Рентгенограма грудної клітки та рентгенолог, який інтерпретує результати	0,89–0,96	0,36–0,63

Результати засвідчили варіативність як при інтерпретації результатів рентгенологами, так і програмами КМД для різних параметрів та популяцій. При порівнянні діапазонів точності КМД із даними інтерпретації результатів рентгенограми грудної клітки рентгенологом з урахуванням варіативності думок рентгенологів та істотного співпадіння між двома діапазонами, дані свідчать про незначну різницю між ними. Тому ГРН вважала, що програмне забезпечення для КМД можна вважати точним у порівнянні з роботою рентгенологів.

Серед інших бажаних ефектів, крім точності технологій, – можливість масштабування і, таким чином, збільшення доступу до РГК, враховуючи дефіцит рентгенологів у багатьох середовищах. Крім того, члени ГРН зазначають, що в багатьох середовищах лікарі загальної практики та інші спеціалісти, які не мають спеціальної підготовки з рентгенології, часто мають інтерпретувати рентгенограми органів грудної клітки, і результати можуть відрізнятися від результатів висококваліфікованих рентгенологів, що використовуються для порівняння в розглянутих оцінках, вказуючи тим самим, що представлені тут порівняння можуть недооцінювати фактичну порівняльну точність програмного забезпечення для КМД для виявлення туберкульозу.

Недоліком використання інтерпретації КМД замість інтерпретації рентгенограм органів грудної клітки рентгенологами було те, що вона не може виявити інші захворювання легень, окрім туберкульозу. Здатність КМД-технологій одночасно проводити скринінг багатьох легеневих або торакальних захворювань може бути привабливою для програм, однак ГРН не має даних про ефективність КМД для диференціальної діагностики.

Технології КМД, якщо сприяють збільшенню масштабів рентгенографії для скринінгу та сортування імовірних випадків туберкульозу та покращують інтерпретацію зображень, у перспективі додають рівності в охопленні населення скринінгом на туберкульоз та розширюють доступ до лікування туберкульозу.

Рекомендація застосовується до брендів програмного забезпечення, яке при зовнішній валідації демонструє не нижчу ефективність, ніж продукти, розглянуті ГРН у 2020 році. Аналіз цієї рекомендації обмежився бактеріологічно підтвердженим туберкульозом, і, отже, рекомендація може не обов’язково стосуватися інших форм туберкульозу (наприклад, не враховується позалегеневий туберкульоз, клінічно діагностований туберкульоз). Ця рекомендація стосується дорослих та підлітків віком від 15 років. Рекомендація стосується лише інтерпретації прямої або задньої прямої проекцій цифрових звичайних рентгенограм грудної клітки для виявлення легеневого туберкульозу. Вона не застосовується до інтерпретації бічних або косих проекцій, і її застосовність до інтерпретації аналогових рентгенограм грудної клітки невідома.

Рекомендації щодо впровадження

У різних середовищах розглянуті ГРН оцінки програм КМД продемонстрували суттєві відмінності в діагностичній точності (чутливості та специфічності) навіть у разі використання однієї технології та однакового порогу. Таким чином, найголовнішим завданням буде відкалібрувати порогове значення для будь-якого даного програмного забезпечення для кожного середовища та популяції, в якому воно буде використовуватися, щоб гарантувати, що точність, прогнозні значення, загальна кількість та вимоги до подальшого діагностичного тестування відповідають очікуваним.

Доцільність впровадження КМД значною мірою залежить від середовища, зокрема забезпечення доступу до необхідного обладнання для

проведення цифрової рентгенографії, стабільності з'єднання з Інтернетом та необхідного обслуговування апаратного та програмного забезпечення. Необхідні ресурси та рентабельність, зокрема наявність та заробітна плата рентгенологів, залежатимуть від середовища.

Коментар Робочої Групи:

Робоча група вважає, що в Україні, з огляду на достатню кількість досвідчених рентгенологів, а також часткове застосовування плівкових технологій, на сьогодні немає необхідності та вільних ресурсів для калібрування КМД згідно місцевих умов, обслуговування, апаратного та програмного забезпечення.

1.2.3. Інструменти для скринінгу на туберкульоз серед людей, які живуть з ВІЛ

Рекомендації

1.11. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, систематичний скринінг на ТБ слід проводити з використанням рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ, а ті, хто повідомляє про будь-який із симптомів, наприклад, кашель на момент обстеження, лихоманку, втрату ваги або пітливість уночі, можуть мати захворювання на ТБ та їх потрібно перевірити на наявність ТБ та інших захворювань.
(Існуюча рекомендація: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

1.12. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на туберкульоз можна використовувати дослідження вмісту С-реактивного білка із граничним показником >5 мг/л.
(Нова рекомендація: умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)

1.13. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на туберкульоз можна використовувати РГК.
(Нова рекомендація: умовна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту)

1.14. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на туберкульоз можна використовувати мВРД.
(Нова рекомендація: умовна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту)

1.15. Дорослих та підлітків, хворих на ВІЛ, які знаходяться у лікувальних закладах, де поширеність туберкульозу серед пацієнтів становить більше 10%, слід систематично тестувати на туберкульоз за допомогою мВРД.
(Нова рекомендація: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту)

Обґрунтування і доказова база

Попри все більше застосування антиретровірусної терапії (АРТ)

туберкульоз залишається основною причиною смертності серед людей зі СНІДом у всьому світі. У 2019 році туберкульоз став причиною приблизно 208 000 (30%) смертей людей зі СНІДом. Сукупні підрахунки демонструють 44% недовиявлення випадків серед людей, хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз. Систематичний огляд результатів розтинів серед дорослих людей зі СНІДом виявив туберкульоз як основну причину смертей у 37,2% випадків (95%ДІ: 25,7–48,7%). Туберкульоз не було діагностовано за життя у 45,8% випадків (95%ДІ: 32,6–59,1%). Тож для зменшення смертності першорядне значення має забезпечення раннього виявлення та своєчасного лікування туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ.

Основна складова каскаду лікування людей з ВІЛ – це рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу на ТБ (W4SS) для дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), що передбачає скринінг на кашель на момент обстеження, лихоманку, нічну пітливість або втрату ваги. Це єдина рекомендована ВООЗ стратегія проведення скринінгу на туберкульоз для ЛЖВ, з моменту його впровадження в 2011 році. Цю стратегію рекомендовано застосовувати при кожному зверненні пацієнта до медичного закладу. Через високу негативну прогностичну цінність необхідність створення алгоритму W4SS, призначеного переважно для виключення наявності активної форми туберкульозу до початку ПЛ ТБІ, було сформульовано в ході метааналізу даних окремих пацієнтів у ході обсерваційних досліджень, проведених до 2010 року та до нарощування охоплення АРТ. Однак, систематичний огляд, проведений після цього метааналізу, показав, що загальна чутливість W4SS серед людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, становила 51% (95%ДІ: 28,4–73,2%), а специфічність – 70,7% (95%ДІ: 47,7–86,4%). Для людей, які живуть з ВІЛ та не отримували АРТ, чутливість становила 89,3% (95%ДІ: 82,6–93,9%), а специфічність – 27,2% (95%ДІ: 17,3–40%). В іншому дослідженні було виявлено, що W4SS має чутливість 42,9% серед вагітних жінок в Кенії, які звертаються до медичних закладів з метою профілактики передачі інфекції від матері до дитини.

Тому було проведено систематичний огляд літератури та метааналіз даних окремих пацієнтів для подальшої оцінки точності W4SS серед ЛЖВ в цілому та у важливих підгрупах, а також для виявлення інших скринінгових інструментів та стратегій, що сприяли б покращенню виявлення захворювання на туберкульоз серед людей, які живуть з ВІЛ. Засоби та стратегії скринінгу, розглянуті ГРН, включали дані дослідження вмісту С-реактивного білка (СРБ), рентгенограми грудної клітки та мВРД як самостійних тестів, а також у поєднанні з W4SS. Культуральне дослідження виступало у якості референтного стандарту для оцінки точності різних стратегій скринінгу. Ці рекомендації стосуються дорослих та підлітків віком старше 10 років, які живуть з ВІЛ. Для ознайомлення з рекомендаціями щодо дітей молодше 10 років, які живуть з ВІЛ, *див.* розділ 1.2.4.

Чотирисимптомний алгоритм скринінгу на ТБ, рекомендований ВООЗ

Метааналіз даних окремих пацієнтів від 2020 року включав 23

дослідження, в яких взяли участь 16 269 учасників, які живуть з ВІЛ, і в яких проводили перевірку точності W4SS. В основному дослідження зосереджувались на захворюванні на туберкульоз легень. Незважений середній показник поширеності туберкульозу серед учасників цих досліджень становив 9,2% і коливався від 1% до 26%; 52% ЛЖВ отримали позитивний результат скринінгу із застосуванням W4SS. Чутливість W4SS серед усіх ЛЖВ становила 83% (95% ДІ: 74–89%), а специфічність – 38% (95%ДІ: 25–53%). Оцінки точності W4SS у різних підгрупах ЛЖВ наведені в таблиці 1.4. У разі самостійного застосування було встановлено, що W4SS має найнижчу чутливість серед амбулаторних пацієнтів, які отримують АРТ, та серед вагітних жінок; помітно низька специфічність була виявлена серед пацієнтів стаціонарів.

Таблиця 1.4. Точність діагностики рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ серед різних підгруп людей, які живуть з ВІЛ, порівняно з культуральним дослідженням в якості еталонного стандарту

Популяція	Кількість досліджень (кількість учасників)	Чутливість (95%ДІ)	Специфічність (95%ДІ)
Профіль цільових продуктів ВООЗ	н/з	> 0,90	> 0,70
Всі люди, які живуть з ВІЛ	23 (16 269)	0,83 (0,74–0,89)	0,38 (0,25–0,53)
Пацієнти стаціонару	4 (672)	0,96 (0,92–0,98)	0,11 (0,08–0,14)
Амбулаторні пацієнти, які отримують АРТ	9 (4 309)	0,53 (0,36–0,69)	0,70 (0,50–0,85)
Амбулаторні пацієнти, які не отримують АРТ	19 (11 159)	0,84 (0,75–0,90)	0,37 (0,25–0,50)
Кількість клітин CD4≤200 клітин/мкл	22 (5 956)	0,86 (0,77–0,92)	0,30 (0,18–0,45)
Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ	8 (1 937)	0,61 (0,39–0,79)	0,58 (0,39–0,75)

Попри те, що алгоритм W4SS може мати обмеження в повсякденній практиці з точки зору послідовності та якості реалізації, які можуть не відобразитися в дослідженнях, він залишається найпростішим неінвазивним інструментом, який можна застосувати в будь-яких середовищах, жодного приладдя для цього не потрібно. Однак висока частка показника позитивності алгоритму W4SS (94%) та дуже низька специфічність у пацієнтів, які живуть з ВІЛ та проходять лікування у стаціонарах, в середовищах, де поширеність туберкульозу серед учасників дослідження становила >10%, свідчить про обмежену корисність скринінгу для ведення випадків туберкульозу до

діагностичного підтвердження захворювання за допомогою тесту мВРД у пацієнтів у тяжкому стані.

Метааналіз даних окремих пацієнтів не виявив альтернативних інструментів та стратегій скринінгу, результати яких були б значно вищими як за чутливістю, так і за специфічністю, ніж результати W4SS, або які відповідали би цільовому профілю ВООЗ для скринінгового тестування обох параметрів. У всіх випадках, коли чутливість була вищою і відповідала мінімальним вимогам цільового профілю продукту, показники специфічності не відповідали вимогам, і навпаки. Залежно від рішення програми для визначення вищої чутливості або вищої специфічності можна доповнити W4SS іншими інструментами або їхніми комбінаціями.

С-реактивний білок

СРБ – це показник запалення, який можна виміряти за допомогою лабораторного дослідження за місцем надання допомоги на зразках капілярної крові, забраній з пальця. Доказові дані щодо ефективності дослідження показників СРБ включали 6 досліджень, проведених у Кенії, ПАР та Уганді, в яких взяли участь загалом 3971 учасник. Середній незважений показник поширеності туберкульозу серед учасників досліджень становив 14% і коливався від 1 до 26%.

Було переглянуто дані про точність дослідження вмісту СРБ із використанням граничного значення >5 мг/л та >10 мг/л в якості індикатора захворювання на туберкульоз, і обидва граничні показники вважали однаковими або вищими за точністю у порівнянні з W4SS. Рекомендували застосовувати граничні показники на рівні > 5 мг/л, оскільки це найнижчий поріг, що вказує на відхилення у багатьох клінічних середовищах і має вищу чутливість, ніж граничний показник >10 мг/л. Вибір граничного показника залежатиме від доступності технології СРБ у конкретному середовищі, поширеності туберкульозу та інших станів, які можуть збільшити показник СРБ та більшу важливість підвищеної чутливості або підвищеної специфічності.

Метааналіз даних окремих пацієнтів щодо СРБ із використанням граничного показника >5 мг/л демонструє дані про близьку чутливість та вищу або таку ж саму як у W4SS специфічність у всіх оцінених підгрупах (*див.* таблицю 1.5). При поєднанні з W4SS та паралельному використанні, завдяки чому позитивний результат скринінгу при використанні будь-якого інструменту зумовив проведення діагностичного тесту, виявилося, що він має подібну або вищу чутливість і специфічність з W4SS для всіх популяцій, залежно від використовуваного порогового значення та оцінки підгрупи. Дослідження вмісту СРБ виявилося найбільш точним методом серед амбулаторних пацієнтів, які не отримували АРТ, у порівнянні з використанням лише алгоритму W4SS, який мав чутливість 0,84 (95%ДІ: 0,75–0,90), та специфічність – 0,37 (95%ДІ: 0,25–0,50) у цій підгрупі. Дослідження вмісту СРБ серед людей, які живуть з ВІЛ, у разі його проведення перед W4SS, із граничним значенням СРБ >5 мг/л в якості початкового скринінгового тесту виявився настільки ж чутливим (0,78; 95%ДІ: 0,70–0,85), як і W4SS, але із

значно вищою специфічністю (0,73; 95%ДІ: 0,66–0,79) у цій підгрупі. Виявлено, що, як і при застосуванні W4SS, специфічність СРБ для скринінгу на туберкульоз серед пацієнтів, які живуть з ВІЛ, надзвичайно низька, ймовірно, через супутні захворювання, які також призводять до підвищення рівня вмісту СРБ та симтомам, що можуть нагадувати туберкульоз.

Таблиця 1.5. Точність діагностики для дослідження вмісту С-реактивного білка із граничним показником > 5 мг/л серед різних підгруп людей, які живуть з ВІЛ, порівняно з посівом в якості еталонного стандарту

Популяція	Кількість досліджень (кількість учасників)	Чутливість (95%ДІ)	Специфічність (95%ДІ)
Профіль цільових продуктів ВООЗ	н/з	> 0,90	> 0,70
Всі люди, які живуть з ВІЛ	6 (3 971)	0,90 (0,78–0,96)	0,50 (0,29–0,71)
Пацієнти стаціонару	1 (400)	0,98 (0,93–1,00)	0,12 (0,09–0,17)
Амбулаторні пацієнти, які отримують АРТ	1 (381)	0,40 (0,10–0,80)	0,80 (0,75–0,84)
Амбулаторні пацієнти, які не отримують АРТ	4 (3 186)	0,89 (0,85–0,92)	0,54 (0,45–0,62)
Кількість клітин CD4 ≤ 200 клітин/мкл	6 (1 829)	0,93 (0,87–0,97)	0,40 (0,22–0,62)
Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ	2 (62)	0,70 (0,12–0,97)	0,41 (0,12–0,78)

В якості біомедичного тесту, який проводиться за місцем надання допомоги, СРБ представляє можливість для покращення скринінгу на туберкульоз серед ЛЖВ. Після отримання позитивного результату скринінгу на СРБ медичний персонал та пацієнти можуть бути більш вмотивованими для проведення підтверджувального діагностичного тесту. Проте ймовірніше, що специфічність та прогностична цінність тесту для виявлення туберкульозу буде меншою в середовищі з меншою поширеністю туберкульозу у порівнянні з тими, які було включено до метааналізу.

Рентгенографія органів грудної клітки

ВООЗ рекомендує за можливості застосовувати РГК паралельно із W4SS. Це має на меті виключення активної форми туберкульозу перед початком проведення ПЛ ТБІ серед ЛЖВ, які отримують АРТ. Члени ГРН визначили підвищення чутливості такої комбінації що свідчить на користь проведення РГК додатково до W4SS в якості паралельної скринінгової стратегії, в якій позитивний результат чи результат, що демонструє відхилення під час будь-якого зі скринінгів, передбачатимуть необхідність проведення подальшого обстеження. Було розглянуто дані про «будь-яке відхилення» та виявлені на РГК «відхилення, що можуть свідчити про туберкульоз», і

рекомендовано використовувати будь-який підхід, залежно від контексту, досвіду рентгенологів, ресурсів та переваг, пов'язаних з вищою чутливістю або вищою специфічністю.

Переглянуті дані щодо ефективності РГК та W4SS для ЛЖВ, отримано з 8 досліджень, проведених у Беніні, Ботсвані, Бразилії, Гвінеї, Індії, Кенії, Малаві, М'янмі, Перу, Південній Африці та Зімбабве, із загальною кількістю учасників 6 238. Середній показник поширеності туберкульозу серед учасників досліджень 7% і коливався від 3% до 18%. Серед амбулаторних пацієнтів, які отримують АРТ, середній показник поширеності становив 2,6%.

Встановлено, що РГК окремо має подібну чутливість та подібну або вищу специфічність, ніж W4SS, у всіх підгрупах. При поєднанні у послідовності, якщо РГК проводилася після отримання позитивного результату скринінгу із застосуванням тесту W4SS, РГК мала нижчу або подібну чутливість з вищою або подібною специфічністю. При поєднанні та використанні паралельно з W4SS РГК мала вищу або подібну чутливість і подібну специфічність (*див.* таблицю 1.6). В ході метааналізу даних окремих пацієнтів встановлено, що ця стратегія має найвищу чутливість (0,85; 95%ДІ: 0,69–0,94) порівняно з чутливістю W4SS (0,53; 95%ДІ: 0,36–0,69) та іншими інструментами та стратегіями, оціненими на предмет застосування для скринінгу на туберкульоз у амбулаторних пацієнтів, які отримують АРТ. Хоча дані для ВІЛ-позитивних пацієнтів, були обмеженими, комбінована стратегія застосування РГК та W4SS мала дуже низьку специфічність (0,07; 95%ДІ: 0,03–0,19), подібно до результатів використання СРБ або W4SS окремо.

Таблиця 1.6. Діагностична точність при застосуванні рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ серед різних підгруп людей, які живуть з ВІЛ, у поєднанні з рентгенологічним дослідженням органів грудної клітки (будь-яке відхилення) у порівнянні з посівом в якості еталонного стандарту та використанням позитивного результату чи результату, який демонструє відхилення, при проведенні будь-якого скринінгу, або обох

Популяція	Кількість досліджень (кількість учасників)	Чутливість (95%ДІ)	Специфічність (95%ДІ)
Профіль цільових продуктів ВООЗ	н/з	> 0,90	> 0,70
Всі ЛЖВ	8 (6 238)	0,93 (0,88–0,96)	0,20 (0,10–0,38)
Пацієнти стаціонару	1 (52)	0,90 (0,33–0,99)	0,07 (0,03–0,19)
Амбулаторні пацієнти, які отримують АРТ	4 (2 670)	0,85 (0,69–0,94)	0,33 (0,15–0,58)
Амбулаторні пацієнти, які не отримують АРТ	8 (3 516)	0,94 (0,89–0,96)	0,19 (0,09–0,34)

Кількість клітин CD4≤200 клітин/мкл	8 (2 232)	0,94 (0,90–0,97)	0,14 (0,07–0,25)
Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ	1 (8)	0,75 (0,11–0,99)	0,56 (0,24–0,84)

Рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести для ЛЖВ, які проходять лікування у стаціонарі, в середовищах із високим тягарем туберкульозу

Туберкульоз є основною причиною госпіталізації та смертності серед людей, які живуть з ВІЛ. Оцінка результатів тесту мВРД, що використовується як частина комбінованої стратегії скринінгу та діагностики туберкульозу для ВІЛ-позитивних пацієнтів, які проходять лікування у стаціонарі, включає 4 дослідження в Гані, М'янмі та ПАР із загальною кількістю 639 учасників. Показник поширеності туберкульозу серед учасників цих досліджень становив 23,8% і коливався від 7% до 26%. Тест мВРД, результати якого оцінювалися при аналізі даних окремих пацієнтів, переважно був представлений Xpert MTB/RIF.

В ході в метааналізу даних окремих пацієнтів пацієнтів при використанні тільки W4SS було продемонстровано 96% чутливість та 11% специфічність для ЛЖВ; результат скринінгу із застосуванням W4SS у 94% виявився позитивним. Тож різниця в точності була мінімальною для повного скринінгу та діагностичної стратегії використання W4SS з подальшим залученням мВРД та використання лише мВРД. Тому було визнано, що значення результату алгоритму W4SS має обмежену корисність при проведенні скринінгу на туберкульоз у цій популяції до проведення тесту мВРД, і ГРН рекомендує провести скринінг та тестування хворих, які лікуються у стаціонарі, за допомогою тесту мВРД (незалежно від симптомів), щоб вирішити, чи потрібно проводити лікування туберкульозу. Рекомендовано застосовувати 10% поріг для показника поширеності туберкульозу серед ВІЛ-позитивних пацієнтів, які проходять лікування у стаціонарі, з урахуванням поширеності туберкульозу серед учасників досліджень для досягнення балансу між забезпеченням швидкої діагностики у цій популяції пацієнтів з потенційно більш тяжкими проявами хвороби та необхідністю уникати непоказаного лікування. У середовищах із нижчими показниками поширеності стратегія скринінгу та діагностики лише за допомогою тесту мВРД може спричинити більшу кількість хибних результатів та надмірного лікування, а також пов'язані з цим соціальні та економічні наслідки, включно з можливою затримкою АРТ. Тож, ця рекомендація може бути неприйнятною у середовищах із нижчою ймовірністю наявності туберкульозу до проведення тесту.

Коментар Робочої Групи:

Оскільки в Україні активний ТБ у 2018 та 2019 р. виявляли у 22,8 та 20,3% відповідно, причому ознаки ТБ було відзначено у 50% померлих від СНІДу,

робоча група вважає доцільним для країни впровадження рекомендації щодо застосування мВРД у пацієнтів з позитивним ВІЛ-статусом, що проходять лікування у стаціонарі, без попереднього скринінгу симптомів.

Рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести для всіх інших ЛЖВ

При проведенні систематичного огляду ефективності тесту мВРД, який використовували для скринінгу на ТБ серед ЛЖВ, було виявлено 14 досліджень за участі 9209 осіб. Для проведення мВРД у цих дослідженнях здебільшого використовували Xpert MTB/RIF. Показник поширеності ТБ серед учасників цих досліджень коливався в межах 1–26%. Середня поширеність ТБ серед амбулаторних пацієнтів становила 8,6%.

При використанні лише мВРД чутливість становила 0,69 (95% ДІ: 0,60–0,76), а специфічність – 0,98 (95% ДІ: 0,97–0,99), порівняно до використання W4SS з подальшим проведенням мВРД в якості діагностичного тесту, показник чутливості якого становив 0,62 (95% ДІ: 0,56–0,69), а специфічності – 0,99 (95% ДІ: 0,97–0,99) (*див.* таблицю 1.7). Значних відмінностей у точності мВРД, проведеного у різних підгрупах, порівняно до використання W4SS із подальшим проведенням мВРД не виявлено.

Тест мВРД має підвищену чутливість, проте слід враховувати можливі проблеми, пов’язані із доступністю, високі витрати та можливість впровадження у багатьох країнах, тому проведення мВРД рекомендовано як варіант скринінгу на ТБ серед усіх дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ та не проходять лікування у стаціонарі, за умови поширеності ТБ понад 10%. Як і у випадку застосування всіх скринінгових інструментів, ГРН наголосила на важливості подальшого спостереження після проведення скринінгу із застосуванням тесту мВРД та проведення діагностичного оцінювання для попередження потенційної шкоди від непоказаного лікування. Крім цього, слід належним чином розглянути питання щодо пріоритетності використання мВРД в якості діагностичного тесту для всіх людей з підозрою на ТБ перед тим, як запроваджувати тест мВРД в якості скринінгового тесту.

Таблиця 1.7. Точність діагностики рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів серед різних підгруп ЛЖВ порівняно до результатів культурального дослідження в якості еталонного стандарту

Популяція	Кількість досліджень (кількість учасників)	Чутливість (95% ДІ)	Специфічність (95% ДІ)
Профіль цільових продуктів ВООЗ	н/з	>0,90	>0,70
Всі ЛЖВ	14 (9209)	0,69 (0,60–0,76)	0,98 (0,97–0,99)

Пацієнти стаціонару	4 (639)	0,77 (0,69–0,84)	0,93 (0,89–0,96)
Амбулаторні пацієнти, які отримують АРТ	4 (2645)	0,54 (0,20–0,84)	0,99 (0,97–1,00)
Амбулаторні пацієнти, які не отримують АРТ	10 (5796)	0,72 (0,64–0,79)	0,98 (0,98–0,99)
Кількість клітин CD4≤200 клітин/мм^3	12 (3422)	0,76 (0,68–0,82)	0,97 (0,95–0,98)
Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ	4/473	0,55 (0,33–0,75)	0,99 (0,97–0,99)

Коментар Робочої Групи:

Робоча група вважає використання мВРД у якості першого скринінгового тесту на стаціонарному етапі доцільним в Україні з огляду на виявлення туберкульозу у понад 20% ЛЖВ

Рекомендації щодо впровадження всіх інструментів для скринінгу людей, які живуть з ВІЛ

В рамках національних алгоритмів скринінгу та діагностики туберкульозу країни повинні обирати послідовність W4SS, СРБ, РГК та мВРД у поєднанні з діагностичними тестами з використанням мВРД та ліпоарабіноманнанового тесту LF-LAM відповідно до своїх можливості, рівня медичного закладу, ресурсів та вимог рівності. Хоча для зручності планування всі представлені інструменти скринінгу рекомендовані для всіх ЛЖВ, факти свідчать про помітну точність СРБ для скринінгу на туберкульоз у людей, які ще не отримували АРТ, а також про підсилення чутливості W4SS у комбінації з РГК серед людей, які отримують АРТ. Обидва варіанти можна враховувати при виборі алгоритмів.

Серед стаціонарних пацієнтів в середовищах із високим тягарем туберкульозу дані свідчать про те, що W4SS, СРБ та рентгенограма органів грудної клітки мали обмежену точність або через надзвичайно низьку специфічність, або неоптимальну чутливість. Тому використання мВРД в якості попереднього скринінгового та діагностичного тесту є виправданим, особливо з огляду на нагальну потребу у своєчасній діагностиці у цієї популяції.

Попри те, що є дуже мало даних про оптимальну частоту скринінгу для всіх інструментів, представлені ГРН дані про результати дослідження WHIP3TB (оцінка ефективності щотижневого прийому рифапентину та ізоніазиду протягом 3 місяців у порівнянні з періодичним застосуванням рифапентину та ізоніазиду протягом 3 місяців та 6 місяців щоденного прийому ізоніазиду у ВІЛ-позитивних осіб) підкреслили необхідність посилення рутинного скринінгу додатково до W4SS, навіть серед тих, хто отримує АРТ та пройшли ПЛ ТБІ. ГРН запропонувала проводити посилений скринінг додатково до W4SS після встановлення первинного діагнозу ВІЛ або під час

першого візиту до жіночої консультації з приводу вагітності, а потім повторювати щорічно. Щоб зменшити тягар на пацієнта, потрібно узгоджувати проведення скринінгу з рутинними відвідуваннями медичних закладів для отримання послуг з лікування ВІЛ, таких як відстеження рівня вірусного навантаження або виключення захворювання на туберкульоз до початку ПЛ ТБІ, залежно від середовища та національних рекомендацій щодо ВІЛ. За необхідності, в рамках всебічного обстеження слід також проводити W4SS та інформувати про необхідність посилення інфекційного контролю та проведення інших діагностичних тестів, таких як тест LF-LAM. В іншому випадку слід проводити скринінг лише з використанням W4SS під час усіх інших взаємодій між пацієнтами та працівниками охорони здоров'я.

Слід також врахувати додаткові переваги включення дослідження вмісту СРБ для виключення захворювання на туберкульоз до початку ПЛ ТБІ серед ЛЖВ. У середовищі, де показник поширеності туберкульозу становить 1%, на 1000 амбулаторних пацієнтів, які пройшли скринінг із використанням W4SS, а потім СРБ, 742 отримають істинно негативні результати та відповідатимуть критеріям для ПЛ ТБІ порівняно з лише 416, що відповідає критеріям за результатами лише W4SS. Як і у випадку із застосуванням РГК для виключення захворювання на туберкульоз перед початком ПЛ ТБІ, обмежений доступ до СРБ або рентгенологічного дослідження не повинен бути перешкодою для початку ПЛ ТБІ.

При вивченні доцільності використання мВРД в якості інструменту скринінгу на туберкульоз серед ЛЖВ, слід забезпечити повний доступ до мВРД в якості діагностичного тесту для всіх людей із імовірним туберкульозом. Використання мВРД в якості скринінгового інструменту вимагає значних ресурсів для впровадження, зокрема збільшення спроможності діагностичних мереж та розширення транспортних мереж для перевезення зразків. Залежно від доцільності та наявних ресурсів, країни можуть віддати пріоритет скринінгу на туберкульоз із використанням мВРД серед певних підгруп, таких як медичні стаціонари в середовищах, де поширеність туберкульозу становить менше 10%, серед інших пацієнтів, в яких є ознаки гострого захворювання, або серед вагітних жінок, які живуть з ВІЛ. Скринінг із застосуванням мВРД за нижчих показників поширеності, ніж ті, що включено до метааналізу даних окремих пацієнтів, може призвести до більшої кількості хибнопозитивних результатів, якщо діагноз не буде підтверджений, із пов'язаним із цим надмірним лікуванням та пов'язаними із ним соціальними та економічними наслідками, зокрема потенційної затримки початку АРТ. Рекомендовано проводити ретельну клінічну оцінку, щоб переконатись, що туберкульоз є основною причиною захворювання, а також урахувати інші стани, що можуть спричинити клінічні прояви. Негативний результат тесту мВРД не виключає туберкульозу. Пацієнти в таких середовищах, результат мВРД яких негативний, але які демонструють явні ознаки хвороби, можуть бути не в змозі здати мокротиння достатньої якості або страждати на позалегеневий туберкульоз. Для пацієнтів, які мали активний туберкульоз менш ніж 5 років тому, позитивний результат може бути

обумовлений наявністю ДНК мікобактерій унаслідок раніше пролікованого туберкульозу. Якщо пацієнт не може виділити мокротиння, слід розглянути доцільність забору інших біологічних зразків за показаннями. Поширеність туберкульозу серед ЛЖВ, які проходять лікування у стаціонарних закладах, може розраховуватися як відсоток ВІЛ-позитивних пацієнтів, в яких упродовж 6–12-місячного періоду після госпіталізації діагностовано туберкульоз.

Для вибору планування лікування та ресурсів країнам пропонується здійснювати моніторинг та оцінку результатів скринінгу на туберкульоз серед ЛЖВ, за окремим скринінговим інструментом (або їх комбінацією).

1.2.4. Інструменти для систематичного скринінгу на туберкульоз серед дітей та підлітків

Рекомендації

1.16. Серед осіб молодше 15 років, які мають тісні контакти з хворими на туберкульоз, має проводитися систематичний скринінг на туберкульоз з виявленням симптомів, зокрема будь-якого з таких симптомів, як кашель, лихоманка або недостатній набір ваги; або РГК; або обох методів.
(Нова рекомендація: наполеглива рекомендація, низька або помірна якість доказових даних щодо точності тесту)

1.17. Серед дітей молодше 10 років, які живуть з ВІЛ, має проводитися систематичний скринінг на туберкульоз з виявленням симптомів, зокрема будь-якого з таких симптомів, як кашель на момент обстеження, лихоманка або недостатній набір ваги, або тісного контакту з хворими на туберкульоз.
(Нова рекомендація: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)

Обґрунтування і доказова база

Виявлення захворювання є вирішальним етапом у каскаді допомоги дітям з туберкульозом; натомість у більшості дітей, які помирають від туберкульозу, діагноз встановлено не було. Діти та підлітки молодше 15 років становили приблизно 12% випадків захворювання і 16% із приблизно 1,4 мільйона смертей від туберкульозу у 2019 році. Ця відносно вища частка смертельних випадків серед дітей підкреслює нагальну потребу в поліпшенні виявлення випадків та подальшому доступі до профілактики та лікування у цій віковій групі, особливо для осіб із найвищим ризиком.

Ці рекомендації стосуються двох підгруп дітей, для яких настійно рекомендується проводити скринінг на туберкульоз, але для яких досі не існує стандартного підходу до скринінгу: дітей та підлітків молодше 15 років, які мають близькі контакти з особами, хворими на туберкульоз, та дітей молодше 10 років, які живуть з ВІЛ. Інформацію щодо підлітків, які живуть з ВІЛ, віком від 10 до 19 років, представлено у попередніх рекомендаціях щодо скринінгу людей, які живуть з ВІЛ (*див.* рекомендації 1.11–1.15), а інформацію про скринінг контактів старше 15 років – в попередніх рекомендаціях щодо скринінгових інструментів (*див.* рекомендації 1.9 та 1.10).

Дані систематичного огляду діагностичної точності багатьох скринінгових інструментів, що використовуються для виявлення захворювання на туберкульоз серед дітей та підлітків, які порівнювалися з мікробіологічним або комплексним референтним стандартом, використовувались для пояснення цієї рекомендації. Оскільки у дітей важко провести бактеріологічне тестування на туберкульоз, для оцінки точності діагностики у цій віковій групі часто використовують комплексний референтний стандарт.

Близькі контакти молодше 15 років

Переглянуті дані про результати скринінгу симптомів серед дітей та підлітків молодше 15 років, які є близьким контактами хворих на туберкульоз, включали 4 дослідження із загальною кількістю 2 695 учасників. У цій популяції скринінг симптомів, що включає будь-який із наступних симптомів: кашель, лихоманку або поганий набір ваги, у порівнянні зі комплексним референтним стандартом, мав об'єднану чутливість 0,89 (95%ДІ: 0,52–0,98), та об'єднану специфічність – 0,69 (95%ДІ: 0,51–0,83).

Переглянуті дані про результати РГК серед дітей та підлітків молодше 15 років, хворих на туберкульоз, включали 4 дослідження із загальною кількістю 2 550 учасників. Порівняно з комплексним референтним стандартом, позитивний результат РГК в якості інструменту скринінгу з використанням відхилень, що свідчать про туберкульоз, мав об'єднану чутливість 0,84 (95%ДІ: 0,70–0,92), та об'єднану специфічність – 0,91 (95%ДІ: 0,90–0,92).

Попри відсутність переконливих доказів точності тесту, ГРН припустила, що потрібна обов'язкова наполеглива рекомендація щодо обох інструментів, які розглядаються для використання відносно близьких контактів молодше 15 років, враховуючи високий ризик захворювання та смерті, якщо туберкульоз не виявлено і не проліковано.

Діти до 10 років, які живуть з ВІЛ

Переглянуті дані про результати скринінгу симптомів (при наявності принаймні одного з наступних: кашель на момент обстеження, лихоманка, поганий набір ваги або тісний контакт з хворим на туберкульоз) включали 2 дослідження, проведені в амбулаторних умовах, із загальною кількістю 201 916 учасників. У цьому середовищі було виявлено, що для комбінованого скринінгу симптомів (наявність будь-якого симптому є позитивним результатом) об'єднана чутливість становила 0,61 (95%ДІ: 0,58–0,64), та об'єднана специфічність – 0,94 (95%ДІ: 0,86–0,98).

Як і для дітей з контактів, попри відсутність доказів точності тесту високої достовірності, ГРН припустила, що потрібна обов'язкова наполеглива рекомендація щодо скринінгу симптомів у дітей молодше 10 років, які живуть з ВІЛ, враховуючи високий ризик захворювання та смерті, якщо туберкульоз не виявлено і не проліковано.

Рекомендації щодо проведення скринінгу для дітей та підлітків

Жоден з досліджених методів скринінгу не досяг цільового профілю продукту з мінімальною чутливістю 90% у цих підгрупах дітей із високим ризиком, хоча рентгенограма грудної клітки була найближчою. Було відзначено стурбованість щодо ризику похибок включення при використанні комплексного референтного стандарту в цій групі, а отже – потенційного завищення оцінки точності. Також відзначено занепокоєння щодо підвищеного ризику хибнопозитивних діагнозів у дітей після отримання хибнопозитивного результату скринінгового тесту порівняно з ризиком у дорослих, оскільки дітям частіше встановлюють клінічний діагноз без бактеріологічного підтвердження, і клінічний діагноз часто переважає над над результатами скринінгового тесту або інших досліджень. При проведенні скринінгу у групах дітей із високим ризиком, в тому числі близьких контактів та дітей, які живуть з ВІЛ, баланс між перевагами раннього виявлення випадків захворювання, що виникає внаслідок отримання істинно позитивних результатів скринінгу, та можливим ризиком надмірного лікування через хибнопозитивні результати скринінгу, буде на користь скринінгу. При проведенні скринінгу серед популяцій дітей з меншим ризиком розвитку туберкульозу або при нижчих показниках поширеності, необхідно зважати на баланс між раннім виявленням випадків та можливою гіпердіагностикою, який буде відрізнятися в залежності від контексту. У таких ситуаціях для того, щоб максимально швидко виявити випадки захворювання, потрібен дуже чутливий підхід до скринінгу, і працівники охорони здоров’я повинні зберігати пильність, щоб уникати хибнопозитивного діагнозу та ретельно контролювати відповідь на лікування, у тому числі виключення інших можливих діагнозів, якщо симптоми або відхилення на рентгенограмі зберігаються.

З огляду на високий ризик розвитку туберкульозу та смерті, якщо не лікувати туберкульоз у ВІЛ-позитивних дітей та дітей, які перебувають у близькому контакті з хворими на туберкульоз, існує нагальна потреба у використанні будь-яких доступних скринінгових тестів для покращення вчасної діагностики серед цих груп ризику.

Діти, які живуть з ВІЛ, представляють важливу групу, яку слід враховувати для регулярного скринінгу на туберкульоз та проведення профілактичної терапії через високий ризик розвитку у них туберкульозу та поганих результатів у разі невчасного діагностування. Важливою стратегією скринінгу для цієї групи було б принаймні забезпечення регулярного скринінгу на наявність симптомів туберкульозу під час кожного відвідування лікувального закладу. Хоча відсутні дані, які б дозволили оцінювати РГК в якості початкового скринінгу для дітей, які живуть з ВІЛ, рентгенографія є корисним елементом діагностики туберкульозу у всіх дітей, зокрема тих, які живуть з ВІЛ, особливо у дітей молодшого віку, у яких результат бактеріологічного дослідження зазвичай негативний. Діти та підлітки, які тісно контактують з особою, хворою на туберкульоз, представляють важливу групу для скринінгу на туберкульоз та початку профілактичної терапії,

враховуючи високий ризик розвитку туберкульозу та швидке прогресування захворювання.

Для дітей з високим ризиком захворювання на туберкульоз країни повинні встановити скринінг симптомів та РГК в якості національних алгоритмів скринінгу та діагностики, відповідно до можливості, рівня медичного закладу, ресурсів та власного капіталу.

Коментар Робочої Групи:

З огляду на невелику поширеність туберкульозу у дітей в Україні та відсутність даних про поширення захворювання в інших групах ризику, крім ВІЛ-позитивних і контактних осіб, робоча група вважає пріоритетом застосування рентгенологічного та заснованого на симптомах скринінгу в цих групах.

1.3. Моніторинг та оцінювання

Показники моніторингу

Постійний моніторинг може допомогти керівникам програм оцінити ефективність компонентів скринінгу на туберкульоз, що знаходяться в межах їх компетенція. Для кожної цільової групи ризику слід враховувати наступні показники:

1) кількість осіб, які відповідають критеріям для проведення скринінгу;
2) кількість осіб, які пройшли скринінг (за можливості, результати першого та другого скринінгів мають розглядатися окремо);
3) частка тих, хто відповідає критеріям для проходження скринінгу, і які пройшли скринінг;
4) кількість осіб з імовірним туберкульозом, яких було виявлено;
5) кількість людей, які проходять діагностичне обстеження;
6) кількість людей, яким встановлено діагноз туберкульозу, стратифікованих за типом туберкульозу;
7) частка тих, хто виявлених пацієнтів з туберкульозом серед тих,хто пройшов обстеження;
8) КНС для виявлення однієї людини з туберкульозом;
9) частка осіб, які відразу відмовляються від лікування (тобто кількість людей, яким встановлено діагноз туберкульоз, але які НЕ розпочали лікування, поділена на кількість людей, яким встановлено діагноз туберкульоз);
10) коефіцієнт успішності лікування та смертності (із використанням стандартного когортного аналізу).

Можна провести додаткову дезагрегацію, наприклад, за віковою групою та статтю, але для цього потрібно зібрати більш детальні дані для кожної особи, яка проходить скринінг.

Початок скринінгу в групі ризику (частка тих, хто відповідає критеріям для проходження скринінгу, та які проходять скринінг) може оцінюватися

лише за умови, що розмір цільової групи було чітко визначено. Зазвичай можна отримати відповідну інформацію, якщо скринінг проводиться в медичних закладах або закритих середовищах (наприклад, у в'язницях) та шляхом відстеження контактів. Однак часто важко отримати цю інформацію при проведенні всеохоплюючих програм скринінгу, наприклад, якщо скринінг проводиться в громаді, хоча орієнтовна чисельність населення цільової громади може використовуватися для отримання приблизної оцінки населення, яке відповідає критеріям для проходження скринінгу.

Процедури запису та звітності

Для того, щоб отримати необхідну інформацію для описаних вище показників, система запису та звітності щодо туберкульозу повинна включати мінімальний набір елементів даних. Хоча для збору таких даних використовуються паперові системи, наразі стає все більш можливим збирати дані в електронному вигляді, і це повинно бути стандартом, який потрібно використовувати для відстеження заходів зі скринінгу на туберкульоз. Для збору необхідних даних можна використовувати наступні стратегії:

• Вести журнал, в якому фіксуватиметься кількість людей, які проходять скринінг у кожній групі ризику. Для отримання уточнених даних про підкатегорії осіб, що входять до групи ризику, може використовуватися спеціальний реєстр, який містить інформацію на індивідуальному рівні для кожної особи, яка проходить скринінг. Збір цих даних вимагає ресурсів, але може бути потрібним, коли програма скринінгу запускається в рамках операційних досліджень. Можливо, знадобиться здійснити такий тип збору даних на постійній основі для певних груп ризику, таких як люди, які звертаються за допомогою у медичні заклади.

• Вести реєстр усіх пацієнтів із імовірним туберкульозом, які проходять подальше обстеження (якщо реєстр використовується для збору інформації на індивідуальному рівні для всіх людей, які проходять скринінг, то цю інформацію можна включити у нього).

• Внести в лабораторний реєстр графу, в якій зазначити, чи пройшов пацієнт скринінг для виявлення захворювання та до якої групи ризику він належить

• Внести в журнал обліку медичних оглядів графу, в якій зазначити, чи пройшов пацієнт скринінг для виявлення захворювання та до якої групи ризику він належить.

Програмні оцінки

Успішна скринінгова програма може призвести до зменшення кількості хворих, принаймні, якщо група ризику є фіксованою популяцією. Згодом зміни фонового тягаря туберкульозу, а також зміни у профілі хворих на туберкульоз у громаді (наприклад, тенденція до зменшення кількості пацієнтів із симптоматичним туберкульозом) може призвести до зменшення кількості виявлених в результаті скринінгу хворих, збільшення КНС, зниження рентабельності та зміни співвідношення користі та шкоди. Необхідно відстежувати тенденції у всіх цих показниках, а також регулярно

переоцінювати пріоритетність груп ризику, вибір підходу до скринінгу та інтервал скринінгу. Критерії припинення скринінгу повинні встановлюватися до початку проведення скринінгів.

Моніторинг вищезазначених показників може вказувати на необхідність спеціальної оцінки, наприклад, вивчення причин низького рівня скринінгу, несподівано низької частки людей з імовірним туберкульозом, який виявляють за допомогою скринінгу, низької частки хворих на передбачуваний туберкульоз, хто проходить діагностичне дослідження та вища, ніж очікувалося, КНС. Можуть знадобитися додатковий кількісний та якісний аналіз, щоб визначити, чи є перешкоди для скринінгу, та визначити можливості, щоб вдосконалити підхід до скринінгу.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 2 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: СКРИНІНГ. СИСТЕМАТИЧНИЙ СКРИНІНГ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ (2021).

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/ bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
2. Uplekar M, Weil D, Lönnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new End TB Strategy. Lancet. 2015;385:1799-801. doi:10.1016/s0140-6736(15)60570-0.
3. The End TB Strategy [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (http://www.who.int/tb/strategy/ en/, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
4. Political declaration of the UN General Assembly High-Level Meeting on the Fight Against Tuberculosis. New York: United Nations; 2018 (https://www.who.int/tb/unhlmonTBDeclaration.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
5. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/84971, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
6. Early detection of tuberculosis: an overview of approaches, guidelines and tools. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/70824, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
7. WHO operational handbook on tuberculosis. Модуль 2: скринінг – систематичний скринінг на туберкульоз. Geneva: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021.
8. Consolidated guidelines on HIV testing services: 2019. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
9. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva:

World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

10. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/254820, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
11. Resolution WHA61.17. Health of migrants. Джерело: Sixty-first World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2008. Resolutions and decisions; annexes. Geneva: World Health Organization; 2008 (https://www.who.int/migrants/publications/A61-17.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
12. Kass NE. An ethics framework for public health. Am J Public Health. 2001;91:1776–82. doi:10.2105/ ajph.91.11.1776.
13. Marks GB, Nguyen N V, Nguyen PTB, Nguyen TA, Nguyen HB, Tran KH, et al. Community-wide screening for tuberculosis in a high-prevalence setting. N Engl J Med. 2019;381:1347–57. doi:10.1056/NEJMoa1902129.
14. Liu K, Peng Y, Zhou Q, Cheng J, Yu H, Tang L, et al. Assessment of active tuberculosis findings in the eastern area of China: a 3-year sequential screening study. Int J Infect Dis. 2019;88:34–40. doi:10.1016/j. ijid.2019.07.029.
15. Ayles H, Muyoyeta M, Du Toit E, Schaap A, Floyd S, Simwinga M, et al. Effect of household and community interventions on the burden of tuberculosis in southern Africa: The ZAMSTAR community-randomised trial. Lancet. 2013;382:1183-94. doi:10.1016/s0140-6736(13)61131-9.Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva: World Health Organization; 2008 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/43943, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
16. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JD. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. Am J Public Health. 2011;101:654–62. doi:10.2105/ajph.2010.199505.
17. Connolly MA, Gayer M, Ottmani S, editors. Tuberculosis care and control in refugee and displaced populations: an interagency field manual, second edition Geneva: World Health Organization; 2007 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/43661, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
18. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/44472, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
19. Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
20. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/77741, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
21. Fox GJ, Nhung N V, Marks GB. Household-contact investigation for detection of tuberculosis in Vietnam. N Engl J Med. 2018;378:2140-1.

doi:10.1056/NEJMc1804977.

22. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Lancet. 2020;395:973–84. doi:10.1016/ s0140–6736(20)30166–5.

23. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. PlOS Med. 2010;7:e1000381. doi:10.1371/journal.pmed.1000381.

24. Paião DS, Lemos EF, Carbone AD, Sgarbi R V, Junior AL, da Silva FM, et al. Impact of mass-screening on tuberculosis incidence in a prospective cohort of Brazilian prisoners. BMC Infect Dis. 2016;16:533. doi:10.1186/s12879–016–1868–5.

25. Sanchez A, Massari V, Gerhardt G, Espinola AB, Siriwardana M, Camacho LA, et al. X ray screening at entry and systematic screening for the control of tuberculosis in a highly endemic prison. BMC Public Health. 2013;13:983. doi:10.1186/1471-2458-13-983.

26. Tsegaye Sahle E, Blumenthal J, Jain S, Sun S, Young J, Manyazewal T et al. Bacteriologically-confirmed pulmonary tuberculosis in an Ethiopian prison: prevalence from screening of entrant and resident prisoners. PLOS ONE. 2019;14:e0226160. doi:10.1371/journal.pone.0226160.

27. Adane K, Spigt M, Dinant GJ. Tuberculosis treatment outcome and predictors in northern Ethiopian prisons: a five-year retrospective analysis. BMC Pulm Med. 2018;18:37. doi: 10.1186/s12890–018–0600–1.

28. Guidelines for the control of tuberculosis in prisons. Geneva: World Health Organization; 1998 (https:// www.who.int/tb/publications/control-prisons-guidelines/en/, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

29. Barboza CE, Winter DH, Seiscento M, Santos Ude P, Terra Filho M. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis. J Bras Pneumol. 2008;34:959-66. doi:10.1590/s1806-37132008001100012.

30. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, Williams BG, Mulder D, Hayes RJ, et al. HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. AIDS. 2000;14:2759–68. doi:10.1097/00002030–200012010–00016.Churchyard GJ, Ehrlich R, teWaterNaude JM, Pemba L, Dekker K, Vermeijs M, et al. Silicosis prevalence and exposure-response relations in South African goldminers. Occup Environ Med. 2004;61:811–6. doi:10.1136/ oem.2003.010967.

31. Churchyard GJ, Kleinschmidt I, Corbett EL, Murray J, Smit J, De Cock KM. Factors associated with an increased case–fatality rate in HIV-infected and non-infected South African gold miners with pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4:705-12.

32. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. Bibl Tuberc. 1970;26:28-106.

33. Meijer J, Barnett GD, Kubík A, Stýblo K. Identification des sources d'infection [Identification of sources of infection]. Bull Int Union Tuberc. 1971;45:5-54.

34. Okada K, Onozaki I, Yamada N, Yoshiyama T, Miura T, Saint S, et al. Epidemiological impact of mass tuberculosis screening: a 2-year follow-up after a national prevalence survey. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:1619–24. doi:10.5588/ijtld.12.0201.

35. Gao L, Li X, Liu J, Wang X, Lu W, Bai L, et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2017;17:1053–61. doi:10.1016/s1473–3099(17)30402–4.
36. Hayashi S, Chandramohan D. Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2018;23:1058–70. doi:10.1111/tmi.13133.
37. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad L J. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2017;12:e0187967. doi:10.1371/journal. pone.0187967.
38. Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lönnroth K, et al. Addressing diabetes mellitus as part of the strategy for ending TB. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016;110:173–9. doi:10.1093/trstmh/trv111.
39. Baker MA, Harries AD, Jeon C Y, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. BMC Med. 2011;9:81. doi:10.1186/1741–7015–9-81.
40. Zignol M, Wright A, Jaramillo E, Nunn P, Raviglione MC. Patients with previously treated tuberculosis no longer neglected. Clin Infect Dis. 2007;44:61–4. doi:10.1086/509328.
41. Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, Van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? Lancet Infect Dis. 2003;3:282-7. doi:10.1016/s1473–3099(03)00607-8.
42. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:1430–5. doi:10.1164/rccm.200409–1200OC.
43. Osman M, Welte A, Dunbar R, Brown R, Hoddinott G, Hesseling AC, et al. Morbidity and mortality up to 5 years post tuberculosis treatment in South Africa: a pilot study. Int J Infect Dis. 2019;85:57-63. doi:10.1016/j. ijid.2019.05.024.
44. Inghammar M, Ekbom A, Engström G, Ljungberg B, Romanus V, Löfdahl CG, et al. COPD and the risk of tuberculosis–a population-based cohort study. PLOS ONE. 2010;5:e10138. doi:10.1371/journal. pone.0010138.
45. Lee CH, Lee MC, Shu CC, Lim CS, Wang JY, Lee LN et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. BMC Infect Dis. 2013;13:194. doi:10.1186/1471-2334-13-194.
46. Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. Chest. 2016;150:164-79. doi:10.1016/j. chest.2016.03.060.
47. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLOS Med. 2007;4:e20. doi:10.1371/journal.pmed.0040020Wang MG, Huang WW, Wang Y, Zhang YX, Zhang MM, Wu SQ, et al. Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. Infect Drug Resist. 2018;11:873–87. doi:10.2147/idr.s164596.
48. Alavi-Naini R, Sharifi-Mood B, Metanat M. Association between tuberculosis and smoking. Int J High Risk Behav Addict. 2012;1:71–4. doi:10.5812/ijhrba.5215.

49. Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Samokhvalov AV, Lönnroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. Eur Respir J. 2017;50:1700216. doi:10.1183/13993003.00216–2017.
50. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol consumption and risk of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22:1277-85. doi:10.5588/ijtld.18.0092.
51. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. BMC Public Health. 2009;9:450. doi:10.1186/1471-2458–9-450.
52. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. Clin Infect Dis. 2009;48:72-82. doi:10.1086/594126.
53. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. Curr Opin HIV AIDS. 2012;7:345–53. doi:10.1097/COH.0b013e328354bd44.
54. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. J Bras Pneumol. 2018;44:145–52. doi:10.1590/ s1806–37562017000000443.
55. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. Int J Epidemiol. 2010;39:149–55. doi:10.1093/ije/dyp308.
56. Cegielski J P, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8:286-98.
57. Jonsson J, Kühlmann-Berenzon S, Berggren I, Bruchfeld J. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. Eur Respir J. 2020;55:1901886. doi:10.1183/13993003.01886–2019.
58. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. Lancet Glob Health. 2014;2:e710–6. doi:10.1016/s2214–109x(14)70330–4. doi:10.1016/ S2214–109X(14)70330–4.
59. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. J Pregnancy. 2012;2012:379271. doi:10.1155/2012/379271.
60. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis. 2005;40:581-7. doi:10.1086/427692.
61. Moran E, Baharani J, Dedicoat M, Robinson E, Smith G, Bhomra P, et al. Risk factors associated with the development of active tuberculosis among patients with advanced chronic kidney disease. J Infect. 2018;77:291-5. doi:10.1016/j.jinf.2018.06.003.
62. Moore DA, Lightstone L, Javid B, Friedland JS. High rates of tuberculosis in end-stage renal failure: the impact of international migration. Emerg Infect Dis. 2002;8:77–8. doi:10.3201/eid0801.010017.
63. Uden L, Barber E, Ford N, Cooke GS. Risk of tuberculosis infection and disease for health care workers: an updated meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2017;4:ofx137. doi:10.1093/ofid/ofx137.

64. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting, 28–29 April 2014, Geneva, Switzerland. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/ iris/handle/10665/135617, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
65. Chest radiography in tuberculosis detection: summary of current who recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/252424, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
66. Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для діагностики туберкульозу. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/ who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis-rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
67. Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. J Rheumatol Suppl. 2014;91:32– 40. doi:10.3899/jrheum.140100.
68. Van't Hoog AH, Langendam MW, Mitchell E, Cobelens FG, Sinclair D, Leefland MMG, Lonnroth K. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. Geneva: World health Organization; 2013 (https://www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
69. Pinto LM, Pai M, Dheda K, Schwartzman K, Menzies D, Steingart KR. Scoring systems using chest radiographic features for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: a systematic review. Eur Respir J. 2013;42:480– 94. doi:10.1183/09031936.00107412.
70. Ahmad Khan F, Pande T, Tessema B, Song R, Benedetti A, Pai M et al. Computer-aided reading of tuberculosis chest radiography: moving the research agenda forward to inform policy. Eur Respir J. 2017;50:1700953. doi:10.1183/13993003.00953-2017.
74. Nathavitharana RR, Yoon C, Macpherson P, Dowdy DW, Cattamanchi A, Somoskovi A et al. Guidance for studies evaluating the accuracy of tuberculosis triage tests. J Infect Dis. 2019;220(Suppl. 3):S116–25. doi:10.1093/infdis/jiz243.
75. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2015;29:1987– 2002. doi:10.1097/QAD.0000000000000802.
76. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain K P, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. PLOS Med. 2011;8:e1000391. doi:10.1371/journal. pmed.1000391.
77. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
78. LaCourse SM, Cranmer LM, Matemo D, Kinuthia J, Richardson BA, John-

Stewart G, et al. Tuberculosis case finding in HIV-infected pregnant women in Kenya reveals poor performance of symptom screening and rapid diagnostic tests. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;71:219-27. doi:10.1097/QAI.0000000000000826.

79. Churchyard G, Cardenas V, Chihota V, Mngadi K, Sebe M, Brumskine WL, et al. Effectiveness of 3HP annually vs once for HIV-positive people: the WHIP3TB trial [website]. San Francisco (CA): IAS-USA; 2020 (https://www.croiconference.org/abstract/effectiveness-of-3hp-annually-vs-once-for-hiv-positive-people-the-whip3tb-trial/, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

80. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. Lancet Glob Health. 2017;5:e898–906. doi:10.1016/ s2214-109x(17)30289-9.

81. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who. int/iris/handle/10665/44481, дата перегляду: 4 березня 2021 р.).

РОЗДІЛ 2. ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ(ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 3 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ДІАГНОСТИКА. ПРОВЕДЕННЯ ШВИДКОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ (ОНОВЛЕННЯ 2021)).

2.1. Молекулярні тести, які використовують для первинної діагностики туберкульозу

Розробка тесту Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, США) стала головним кроком вперед для покращення діагностики ТБ та виявлення стійкості до рифампіцину в усьому світі. Однак чутливість Xpert MTB/RIF є недостатньою, особливо у хворих на ТБ з негативним мазком мокроти та асоційованою ВІЛ-інфекцією. Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Sunnyvale, США), далі – Xpert Ultra, був розроблений компанією «Cepheid» як тест нового покоління для подолання цих обмежень. Він використовується на тій самій платформі GeneXpert®, що і Xpert MTB/RIF.

Рекомендації

Цей розділ містить п’ять наборів рекомендацій, причому кожен набір є специфічним для конкретного виду тестування (початкового або повторного) та типу туберкульозу (легеневого або позалегеневого).

Рекомендації
щодо застосування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ

2.1. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у мокротинні слід застосовувати Xpert MTB/RIF, а не мікроскопію мазка, культуральне дослідження та фенотипний тест медикаментозної чутливості (фТМЧ).
(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту; помірна якість доказових даних щодо важливих для пацієнта результатів[4])

2.2. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у мокротинні, шлунковому аспіраті, назофарингеальному аспіраті та калі слід застосовувати Xpert MTB/RIF, а не мікроскопію мазка, культуральне дослідження та фТМЧ.
(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні; низька якість доказових даних щодо точності тесту у шлунковому аспіраті, назофарингеальному аспіраті та калі)

[4]Смертність, лікування, невдале попереднє лікування, час до діагностики, лікування та смертність у ЛЖВ.

2.3. У дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ та без захворювання на ТБ в анамнезі (≤5 років) або з віддаленим анамнезом лікування ТБ (>5 років з моменту закінчення лікування) в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у мокротинні слід використовувати Xpert Ultra, а не мікроскопію мазка, культуральне дослідження та фТМЧ.
(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту)

2.4. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ та із захворюванням на ТБ в анамнезі та закінченням лікування менш ніж 5 років тому в якості первинного діагностичного тесту на ТБ та для виявлення стійкості до рифампіцину у мокротинні може використовуватися Xpert Ultra, а не мікроскопія мазка, культуральне дослідження та фТМЧ.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)

2.5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ слід застосовувати Xpert Ultra, а не мікроскопію мазка, культуральне дослідження та фТМЧ, в якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та стійкості до рифампіцину у мокротинні або назофарингеальному аспіраті.
(Наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні; дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту у назофарингеальному аспіраті)

Примітки

Щодо рекомендації 2.2. Мокротиння може бути спонтанно відхаркуване та індуковане. Наразі існує недостатня кількість досліджень, що оцінюють вплив Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати у дітей. Вибір зразка залежатиме від прийнятності (для дітей, батьків, працівників охорони здоров’я та інших зацікавлених сторін) та доцільності збору та підготовки зразків у місцевому контексті. Щодо Xpert MTB/RIF, то якість доказових даних для мокротиння та назофарингеальних аспіратів вища, ніж для інших типів зразків. Цю рекомендацію можна екстраполювати на дітей, які живуть з ВІЛ. Пряма користь від тестування на стійкість до рифампіцину у мокротинні (дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту) може бути екстрапольована на інші зразки.

Щодо рекомендації 2.4. Обґрунтування умовної рекомендації базується на таких аспектах:

- низька якість доказових даних щодо точності тесту;
- невизначеність щодо інтерпретації результатів Xpert Ultra у вигляді слідів у пацієнтів із захворюванням в анамнезі та пов’язаною з цим високою ймовірністю хибнопозитивних результатів;
- невизначеність необхідних ресурсів.

Для пацієнтів, які мають результати Xpert Ultra у вигляді слідів, рішення щодо початку лікування повинні враховувати клінічну картину та

контекст пацієнта (в тому числі попередню історію лікування, ймовірність рецидиву та інші результати тесту).

Рекомендації
щодо Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ

2.6. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт слід застосовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra у спинномозковій рідині (СМР), замість мікроскопії мазка та культурального дослідження.
(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF; низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert Ultra)

2.7. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ Xpert MTB/RIF може застосовуватися в аспіраті лімфатичних вузлів, біоптаті лімфатичних вузлів, плевральній рідині, перитонеальній рідині, перикардіальній рідині, синовіальній рідині або зразках сечі в якості первинного діагностичного тесту для виявлення відповідної форми позалегеневого ТБ, замість мікроскопії мазка та культурального дослідження.
(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту у плевральній рідині; низька якість доказових даних для аспірату лімфатичних вузлів, перитонеальної рідини, синовіальної рідини, сечі; дуже низька якість доказових даних для перикардіальної рідини, біоптаті лімфатичних вузлів)

2.8. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ Xpert Ultra, може застосовуватися для зразків аспірату та біоптату лімфатичних вузлів в якості первинного діагностичного тесту замість мікроскопії мазка та культурального дослідження.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

2.9. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ для виявлення стійкості до рифампіцину слід застосовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, замість мікроскопії мазка та культурального дослідження та фТМЧ.
(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF; низька якість доказових даних для Xpert Ultra)

2.10. У ВІЛ-позитивних дорослих та дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ Xpert MTB/RIF може використовуватися у крові в якості первинного діагностичного тесту.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності

тесту)

Примітки

Щодо рекомендації 2.6. Ця рекомендація стосується всіх пацієнтів з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту. Рекомендація для дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту ґрунтується на дуже низькій якості доказових даних щодо точності тесту Xpert MTB/RIF. Немає даних про точність застосування Xpert Ultra для виявлення туберкульозного менінгіту у дітей.

Щодо рекомендації 2.7. При призначенні лікування слід керуватися клінічним судженням та ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту. В умовах високої ймовірності наявності хвороби до проведення тесту (> 5%) негативний результат тесту не виключає наявності хвороби. Доступні дані щодо Xpert MTB/RIF для дітей стосуються аспірату лімфатичних вузлів та біоптату лімфатичних вузлів; враховуючи подібність ефектів, рекомендація для дорослих екстраполюється на дітей.

Щодо рекомендації 2.8. Порівняння з комплексним референтним стандартом для Xpert Ultra дало аналогічні результати для аспірату лімфатичних вузлів та біоптату лімфатичних вузлів.

Щодо рекомендації 2.9. При призначенні лікування слід керуватися клінічним судженням та ймовірністю наявності хвороби до проведення тесту. В умовах високої ймовірності наявності хвороби до проведення тесту негативний результат тесту не виключає наявності хвороби.

Щодо рекомендації 2.10. Кров як зразок оцінювали лише у невеликому дослідженні серед ВІЛ-позитивних пацієнтів у певних технічних умовах та використанням картриджів Xpert MTB/RIF третього покоління. Ця рекомендація стосується лише певної популяції (ВІЛ-позитивні дорослі з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ); ГРН не вважає за можливе екстраполювати її на інші групи пацієнтів.

Рекомендації
щодо повторного тестування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ[5]

2.11. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають результати первинного тесту Xpert Ultra у вигляді слідів, повторне тестування з використанням тесту Xpert Ultra не є доцільним.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)

2.12. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у середовищі з передтестовою імовірністю ТБ нижче 5% та негативним результатом Xpert MTB/RIF при первинному тесті, повторне тестування з Xpert MTB/RIF у

[5]На підставі питань PICO 3 та 4.

мокротинні, шлунковій рідині, назофарингеальному аспіраті чи калі не є доцільним[6].
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні і дуже низька для інших видів зразків)

2.13. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у середовищі з передтестовою імовірністю ТБ 5% або більше та негативним результатом Xpert MTB/RIF при первинному тесті може використовуватися повторне тестування з використанням тесту Xpert MTB/RIF (загалом два тести) у мокротинні, шлунковій рідині, назофарингеальному аспіраті чи калі.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності випробування у мокротинні і дуже низька в інших зразках)

2.14. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у середовищі з передтестовою імовірністю ТБ нижче 5% та негативним результатом Xpert Ultra при первинному тесті повторне тестування з Xpert Ultra у мокротинні або назофарингеальному аспіраторі не є доцільним.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)

2.15. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у середовищі з передтестовою імовірністю ТБ 5% або більше та негативним результатом Xpert Ultra при першому тесті один повторний тест Xpert Ultra (загалом два тести) може використовуватися у зразках мокротиння та назофарингеальному аспіраті.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)

Примітки

Щодо рекомендації 2.11. Результати Xpert Ultra у вигляді слідів потребують подальшого спостереження, включно з повторною оцінкою клінічних симптомів та інформації про ТБ в анамнезі. У разі підозри на стійкість до рифампіцину повторне тестування може забезпечити додаткову користь для виявлення, а також початкову спробу оцінити стійкість до рифампіцину.

Щодо рекомендації 2.13. ГРН вважає, що реалізація рекомендації залежить від прийнятності (для дітей, батьків чи осіб, що здійснюють догляд, працівників охорони здоров'я та інших зацікавлених сторін) та доцільності проведення повторного тестування у локальному контексті. Доступні дані стосуються повторення того ж самого тесту на зразку того самого типу. Проте тестування різних типів зразків не продемонструвало істотної різниці незважаючи на матеріал, що використовувався у якості другого зразка. Рекомендацію можна екстраполювати на дітей, які живуть з ВІЛ (для Xpert MTB/RIF). Це включає врахування прямої користі від виявлення стійкості до рифампіцину у зразках мокротиння (дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту), що можна екстраполювати на інші зразки. Рекомендація

[6]В умовах низької поширеності ефект другого тесту був менш вираженим.

стосується помірного або високого рівня передтестової ймовірності хвороби (> 5%). Якщо результат першого тесту є позитивним, тест не слід повторювати. В умовах середньої та високої ймовірності наявності хвороби до проведення тесту немає даних про те, чи додає повторне тестування позитивних результатів.

Щодо рекомендації 2.15. Бажані та небажані явища були визнані помірними, але тестування двічі при помірних та високих рівнях імовірності (>5%) в цілому може забезпечити більше користі, ніж шкоди. Рекомендація застосовна для мокротиння та назофарингеального аспірату. Не було знайдено даних стосовно калу та шлункових аспіратів.

Рекомендації
щодо Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів на виявлення легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, дорослих з ознаками та симптомами ТБ або рентгенограмою грудної клітки з патологічними змінами легень, або обома ознаками[7]

2.16. Серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на РГК яких виявлена патологічні зміни легень, або обидва варіанти, Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra може використовуватися замість замість культурального дослідження.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF та помірна якість доказових даних для Xpert Ultra)

2.17. Серед загальної популяції дорослих, які або мали позитивний результат скринінгу симптомів ТБ, або на РГК яких виявлені патологічні зміни легень, або обидва варіанти, в якості первинного тесту на легеневий ТБ може бути використаний один, а не два тести Xpert Ultra.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)

Примітки

Щодо рекомендації 2.16. Ця рекомендація ґрунтується на даних нещодавніх національних досліджень стосовно поширеності захворюваності на ТБ у чотирьох країнах з високим рівнем захворюваності. Опосередкованість даних була класифікована як серйозна, адже методи, застосовані у дослідженнях, мета яких – визначити рівень поширеності ТБ, відрізняються від звичайних програмних умов (наприклад, скринінг симптомів, обмежений кашлем, що триває більше 14 днів, і вимога проведення і скринінгу симптомів, і РГК). Крім того, варіативність даних також була оцінена як серйозна внаслідок розбіжності результатів, отриманих у різних країнах. Як результат, визначеність в оцінках явища була знижена до низької для чутливості і помірної для специфічності. **Рекомендація стосується лише застосування Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для ведення клінічних випадків у ситуаціях, коли потрібно негайно прийняти рішення щодо лікування пацієнта, і застосовування додаткових тестів неможливе або викликає затримки.** Це не стосується наукових досліджень з іншими цілями, такими як

[7]На основі питання PICO 5

достовірна оцінка поширеності захворюваності на ТБ у громаді, для яких потрібні альтернативні алгоритми тестування (зокрема, для вирішення питання хибнопозитивних результатів, як це проілюстровано у таблиці 2.17). Рекомендації щодо алгоритмів скринінгу та діагностики, які слід використовувати в таких дослідженнях, виходять за межі повноважень цієї ГРН.

Щодо рекомендації 2.17. Виникають занепокоєння щодо втрати глобальної та національної спроможності до культурального тестування – нинішнього референтного стандарту для виявлення випадків активної форми туберкульозу. Результат Xpert Ultra у вигляді слідів у цих дослідженнях вважався негативним. Більше хибнопозитивних результатів очікується при виконанні Xpert Ultra при легеневому ТБ. **Рекомендація стосується лише використання Xpert Ultra для клінічного ведення випадків.** За позитивного результату Xpert Ultra, слід починати лікування згідно національного протоколу. Якщо Xpert Ultra дає негативний результат, слід продовжувати обстеження. У разі позитивного результату культурального дослідження слід проводити лікування за національним протоколом. У разі негативного результату культурального дослідження слід продовжувати обстеження. Рекомендація не поширюється на наукові дослідження, які мають інші цілі, зокрема достовірна оцінка поширеності захворюваності на ТБ у громаді, які можуть вимагати альтернативні алгоритми тестування (наприклад, використання більш ніж одного тесту).

Коментар Робочої Групи:

Кількість апаратів GeneXpert, що наразі доступна в Україні, не дозволяє використовувати методику як первинний діагностичний тест в якості повної заміни мікроскопії. Поетапний перехід на молекулярний метод виявлення ТБ планується завершити у 2 кварталі 2022 року.

Описи тестів

Xpert MTB/RIF – це автоматизований ПЛР-тест (молекулярний тест), що працює на платформі GeneXpert (рисунок 2). Xpert MTB/RIF – це єдиний тест, який може виявити як МБТ, так і стійкість до рифампіцину протягом 2 годин після початку тестування, з мінімальним залученням людського фактору.

Рисунок 2.1 Чотиримодульний прилад GeneXpert та тестовий картридж Xpert MTB/RIF

Джерело: Надано компанією «Cepheid».

В обробці зразків Xpert MTB/RIF, на відміну від звичайних тестів ампліфікації нуклеїнових кислот (ТАНК), ампліфікація і детекція генетичного матеріалу інтегровані в єдиний внутрішній тестовий блок (картридж Xpert MTB/RIF). Після завантаження зразка всі етапи аналізу автоматизовані і проходять всередині картриджа. Крім того, реактив для проведення аналізу зразка, який використовується для зрідження мокротиння, є туберкулоцидним (тобто він має здатність вбивати бактерії ТБ), що значною мірою усуває проблему біобезпеки під час дослідження. Ці особливості дозволяють проводити аналіз не у центральній лабораторії або референс-лабораторії, а ближче до пацієнтів. Однак Xpert MTB/RIF вимагає безперебійного та стабільного електропостачання, контролю температури та щорічної калібрування модулів приладу.

Xpert Ultra розроблений компанією Cepheid на основі тої ж самої платформи, що і GeneXpert, як аналітичний засіб нового покоління для подолання обмежень щодо чутливості при діагностиці туберкульозу. Задля підвищення аналітичної чутливості при детекції МБТ-комплексу тест-система Xpert Ultra використовує дві різні мішені багатокопіювальної ампліфікації (IS6110 and IS1081) і має більший об’єм реакційної камери для ДНК, ніж Xpert MTB/RIF (50 мкл ПЛР в Xpert Ultra проти 25 мкл в Xpert MTB/RIF, Рис. 2.1.2). Xpert Ultra також застосовує повністю вкладену ампліфікацію нуклеїнових кислот, більш швидке термічне циклування та покращені ферментні й імунохроматографічні процеси. Завдяки цьому Xpert Ultra має поріг детекці о 16 колонієутворюючих одиниць (КУО) на мілілітр проти 114 КУО/мл для Xpert MTB/RIF. Для підвищення точності виявлення резистентності до ріфампіцину в тест-системі Xpert Ultra використовується аналіз температури плавлення ДНК. Зокрема, специфічні мутації в області гена rpoB, що зумовлюють резистентність до ріфампіцину, ідентифікують за допомогою чотирьох зондів шляхом визначення відхилення температури плавлення від референтного рівня, характерного для дикого типу.

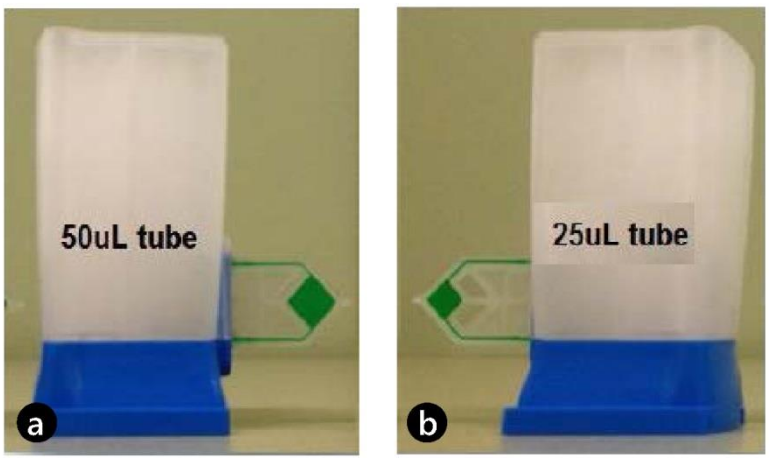


Рисунок 2.2. (а) Картридж Xpert MTB/RIF Ultra з реакційною пробіркою 50 мкл (зелена) та (б) картридж Xpert MTB/RIF з 25-мкл реакційною пробіркою (зелена)

Джерело: Надано компанією «Cepheid».

Обґрунтування та доказові дані

Глобальна програма боротьби з туберкульозом ВООЗ ініціювала оновлення настанови та запровадила систематичний огляд на використання Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для діагностики ТБ у людей з ознаками та симптомами ТБ.

Для узагальнення поточної літератури щодо точності діагностики Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для діагностики ТБ та стійкості до рифампіцину були проведені систематичні огляди. Це було зроблено в рамках процесу розробки ВООЗ оновлених настанов з використання молекулярних тестів, в якості первинних досліджень для діагностики легеневого та позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Дані про дітей, якщо можливо, повідомлялися окремо від даних про дорослих.

Де це застосовано, були проведені метааналізи для оцінки об'єднаної чутливості та специфічності окремо для Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra та окремо для ТБ (легеневої чи позалегеневої форм) та стійкості до рифампіцину.

Запитання PICO 1
Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?

1.1. Яким є вплив Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати (виліковність, смертність, час діагностики та час початку лікування)?

Метою огляду було оцінити вплив на важливі для пацієнта результати діагностичних стратегій за допомогою Xpert MTB/RIF порівняно зі стратегіями заснованими на використанні мікроскопії мазка в якості первинного дослідження. Були розглянуті наступні результати: **загальна смертність, втрата для спостереження до початку лікування, час до діагностування та час до початку лікування**.

Для встановлення впливу Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати щодо лікування ТБ було включено сім досліджень (16 421 учасник): два індивідуальні рандомізовані дослідження, чотири кластерні рандомізовані дослідження та метааналіз індивідуальних даних пацієнтів (МА ІДП). Усі дослідження проводилися у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ та з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ. Було проведено два дослідження у Південно-Африканській Республіці, одне у Зімбабве, одне у Малаві, одне у Бразилії та два багатонаціональні дослідження на базі медичних закладів Південної Африки, Об'єднаної республіки Танзанії, Замбії та Зімбабве. Усі дослідження проводилися в амбулаторних умовах та включали учасників віком від 18 років.

1.2. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у порівнянні з МРС?

Метою огляду було оцінити діагностичну точність Xpert MTB/RIF щодо легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих. Були включені

рандомізовані дослідження, дослідження поперечного зрізу та когортні дослідження з використанням зразків, взятих із дихальних шляхів, які оцінювали Xpert MTB/RIF самостійно або разом з Xpert Ultra у порівнянні з МРС або MTBDR*plus* на стійкість до рифампіцину. До уваги бралися тільки дослідження, в яких брали участь дорослі (віком >15 років). Для оцінки виявлення ТБ були включені дослідження, які оцінювали індексні тести у людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, за винятком досліджень ЛЖВ, де дослідження могли бути включеними незалежно від ознак та симптомів легеневого ТБ (наприклад, дослідження, в ході яких проводилися обстеження на ТБ у ЛЖВ як частина посиленого виявлення випадків або до профілактичної протитуберкульозної терапії).

Для виявлення легеневого ТБ було враховано загалом 94 дослідження. З них 85 досліджень (40 652 учасники) оцінювали Xpert MTB/RIF, а дев'ять досліджень (3881 учасник) оцінювали як Xpert Ultra, так і Xpert MTB/RIF. З 94 досліджень 50 (53%) проводилися у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, а 54 (57%) – у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ. Більшість досліджень мали низький ризик похибки. Більшість досліджень не не викликали сумнівів стосовно можливостей застосування результатів, оскільки учасники цих досліджень оцінювались в установах закладів первинної медико-санітарної допомоги, місцевих лікарнях або в обох установах.

Для виявлення стійкості до рифампіцину 57 досліджень (8287 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF. 27 з 57 досліджень проводилися у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ). Більшість досліджень вважалися такими, що мали низький ризик похибки.

1.3. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у порівнянні з МРС?

Для виявлення легеневого ТБ загалом дев'ять досліджень (3881 учасник) оцінювали як Xpert Ultra, так і Xpert MTB/RIF. Для Xpert Ultra також застосовували комплексний референтний стандарт, який включав клінічні компоненти, визначені авторами первинного дослідження. Для виявлення стійкості до рифампіцину оцінювали Xpert MTB/RIF у восьми дослідженнях (1039 учасників). Загальна кількість досліджень Xpert Ultra включає одне дослідження, яке надало дані для двох груп; тому ми класифікували їх як два різних дослідження. Більшість досліджень вважалися такими, що мали високу якість доказових даних.

Запитання PICO 2

Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?

2.1. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та комплексним референтним стандартом?

Початковий пошук виявив 835 окремі записи з одним додатковим посиланням, визначеним через інші джерела, що загалом склало 836 записів, з яких 707 було виключено. Спочатку було знайдено решту 129 статей. Після огляду всього тексту в кількісний метааналіз було включено 50 досліджень; з них 40 (80%) припадало на країни з високим рівнем захворюваності на ТБ та 10 – на країни з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ. Для оцінки виявлення легеневого ТБ було включено 43 дослідження, які оцінювали діагностичну точність Xpert MTB/RIF у дітей, і три, які оцінювали як Xpert Ultra, так і Xpert MTB/RIF. Сорок два дослідження оцінювали випадки легеневого ТБ з використанням МРС, а в одному дослідженні легеневий ТБ виявляли лише за допомогою мікроскопії мазка.

З точки зору методологічної якості, у галузі відбору пацієнтів більшість досліджень (83%) з діагностики легеневого ТБ, вважали такими, що мають низький ризик похибки. В області індексного тестування всі дослідження вважалися такими, що мають низький ризик похибки. З точки зору робочого навантаження та часу тестування більшість досліджень (88%) вважалися такими, що мають низький ризик похибки. У порівнянні з МРС, у 47% досліджень було визнано невизначений ризик похибки, оскільки для виключення ТБ використовувався лише один посів. Що стосується комплексного референтного стандарту, то в усіх ризик стандартної похибки через недосконалу точність та різні визначення цього стандарту, що використовуються авторами первинного дослідження, не було з’ясовано ризик похибки. Що стосується застосовності, з точки зору вибору пацієнтів 50% досліджень було оцінено як такі, що мають високий або нечіткий ризик похибки, оскільки включали лише пацієнтів стаціонарних закладів у центрах третинної допомоги, або клінічні умови були неясними. Щодо застосовності індексного тесту, більшість досліджень (72%) були оцінені як такі, що мають невеликий ризик похибки, адже умови проведення тесту були стандартними. В одинадцяти дослідженнях, в яких оцінювався кал як зразок для Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, було визнано, ризик похибки був оцінений як невизначений через відсутність стандартизованого протоколу пробопідготовки калу. Застосування референтного стандарту не викликало сумнівів у більшості досліджень (93%).

Для отримання даних щодо виявлення стійкості до рифампіцину було включено шість досліджень. Усі шість досліджень (223 учасники) оцінювали лише Xpert MTB/RIF та проводились у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ та у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ із МЛС-ТБ. Серед досліджень 50% мали низький ризик похибки щодо вибору пацієнта, тоді як усі дослідження мали низький ризик похибки щодо референтного стандарту. Ризик похибки вважався низьким для референтного стандарту, якщо використовувався автоматизований процес або було

зрозуміло, що результати референтного стандарту інтерпретуються без знання результатів індексних тестів. У всіх шести дослідженнях виникали проблеми щодо відбору пацієнтів, який здійснювався лише у стаціонарах або закладах третинної допомоги.

Для метааналізу в цілому 23 дослідження (6612 учасників) оцінювали зразки мокротиння; 14 досліджень (3468 учасників) оцінювали зразки, взяті зі шлунку; у чотирьох дослідженнях (1125 учасників) оцінювалися назофарингеальні зразки; та 11 досліджень (1592 учасники) оцінювали зразки калу – в усіх цих дослідженнях оцінювалися лише результати Xpert MTB/RIF. Три дослідження (753 учасники) оцінювали як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у зразках замороженого мокротиння. В одному дослідженні (195 учасників) було оцінено як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у назофарингеальних зразках.

2.2. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та комплексного референтного стандарту?

У жодному дослідженні не оцінювалося лише Xpert Ultra. Три дослідження (753 учасники) оцінювали як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у зразках замороженого мокротиння. В одному дослідженні (195 учасників) було оцінено як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra у назофарингеальних зразках.

Запитання PICO 3
Серед дорослих з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ, які звернулися до лікувальних закладів, чи слід використовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra в якості первинного тесту для діагностики позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?

3.1. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих порівняно з МРС та комплексного референтного стандарту?

Існують труднощі з отриманням позалегеневих зразків як у дітей, так і у дорослих, а також технічні обмеження звичайних бактеріологічних методів діагностики. Таким чином, різні позалегеневі зразки та комплексні референтні стандарти часто використовуються при оцінці працездатності нових діагностичних технологій при позалегеневому ТБ.

Для виявлення позалегеневого ТБ було включено 65 досліджень. Всього 63 дослідження (13 144 учасники) оцінювали Xpert MTB/RIF, у тому числі п’ять, які оцінювали як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra. Включені дослідження оцінювали Xpert MTB/RIF на зразках СМР, аспірату лімфатичних вузлів, біопсійного матеріалу з лімфатичних вузлів, плевральної рідини, сечі, синовіальної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини та крові.

Із загального обсягу, що дорівнює 65 дослідженням, 39 (60%) проводилися у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, а 41 (63%) – у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ. Стосовно добору пацієнтів, індексного тестування, робочого навантаження та часу тестування

оцінювали ризик похибки як низький; ризик стосовно референтного стандарту був оцінений як високий або невизначений, адже в ході багатьох досліджень стерильні зразки перед щепленням культуральної інокуляції інактивувалися. Що стосується застосовності, то для більшості досліджень було виявлений високий або невизначений ризик, оскільки відбір пацієнтів здійснювався лише у стаціонарах або закладах третинної допомоги.

3.2. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дорослих у порівнянні з МРС?

Шість досліджень (507 учасників) оцінювали Xpert Ultra для виявлення позалегеневого ТБ. Включені дослідження оцінювали тест на зразках СМР, біопсійного матеріалу з лімфатичних вузлів, плевральної рідини, сечі, та синовіальної рідини. Виявлені серйозні обмеження, пов'язані із опосередкованістю даних, яка зокрема вплинула на застосовність (тобто докази були зібрані у центрах третинної медичної допомоги) та недостатньою точністю даних здебільшого через невелику кількість учасників, які брали участь у дослідженнях. Тому переконливість результатів оцінена на рівні між низькою і дуже низькою.

Запитання PICO 4
Чи слід застосовувати Xpert MTB/RIF/Xpert Ultra серед дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у лікувальних закладах в якості первинного тесту для діагностики позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину?

4.1. Яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та комплексного референтного стандарту?

4.2. Яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ та стійкості до рифампіцину у дітей порівняно з МРС та комплексного референтного стандарту?

Для оцінки виявлення позалегеневого ТБ були включені дослідження, які оцінювали діагностичну точність Xpert MTB/RIF у дітей з ознаками або симптомами ТБ лімфатичних вузлів чи туберкульозного менінгіту.

Для діагностики ТБ лімфатичних вузлів шість досліджень (210 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF у порівнянні з МРС (мазок або посів зразків з лімфатичного вузла). Два дослідження (105 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF на основі комплексного референтного стандарту для ТБ лімфатичних вузлів. Що стосується туберкульозного менінгіту, шість досліджень (241 учасник) оцінювали Xpert MTB/RIF у порівнянні з посівом СМР. Крім того, два дослідження (155 учасників) оцінювали Xpert MTB/RIF у порівнянні з комплексним референтним стандартом (клінічний діагноз туберкульозного менінгіту). Переконливість даних було визнано дуже

низькою щодо чутливості та низькою щодо специфічності виявлення як туберкульозного менінгіту, так і ТБ лімфатичних вузлів.

Жодних досліджень, які б оцінювали точність Xpert Ultra для виявлення туберкульозного менінгіту або ТБ лімфатичних вузлів, не знайдено.

Запитання PICO 5
Чи підвищують чутливість/специфічність повторні тести Xpert (Ultra), які проводяться на наступних зразках, в якості первинного тесту для діагностики легеневого ТБ та стійкості до рифампіцину, порівняно з єдиним початковим тестом серед людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які звертаються за допомогою до медичних закладів?

5.1. Повторний тест Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дорослих людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають результат «сліди» тесту Xpert Ultra, порівняно з МРС?

Для дорослих із результатами «сліди» Xpert Ultra було виявлено три дослідження. Через обмежені дані метааналіз не проводився. Оцінка доказовості була знижена на один рівень через суперечливість і два через неточність. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо суперечливості, і дуже серйозні занепокоєння щодо неточності даних. Переконливість даних була визнана дуже низькою як для чутливості, так і для специфічності.

5.2. Більше одного Xpert MTB/RIF проти одного Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

Що стосується дітей, було включено п’ять досліджень (2119 учасників), які оцінювали діагностичну точність декількох тестів Xpert MTB/RIF порівняно з одним тестом. Висловлювались серйозні занепокоєння щодо опосередкованості, оскільки включались пацієнти, які проходили стаціонарне лікування у лікувальних закладах третинного рівня, що може свідчити про більш тяжкі прояви хвороби. Також були висловлені серйозні занепокоєння щодо неточності, пов’язаної з невеликою кількістю дітей з легеневим ТБ, результати яких оцінювалися при дослідженні чутливості. В цілому переконливість доказів була визнана дуже низькою для чутливості та помірною для специфічності.

5.3. Більше одного тесту Xpert Ultra порівняно з одним тестом Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

Що стосується дітей, було включено одне дослідження (163 учасники), яке оцінювало діагностичну точність декількох тестів Xpert Ultra у мокротинні порівняно з одним тестом. Переконливість було визнано дуже низькою щодо чутливості та низькою щодо специфічності через серйозні обмеження, зокрема, пов’язані з опосередкованістю та неточністю. Крім того, було включено одне дослідження (130 учасників), яке оцінювало діагностичну

точність декількох тестів Xpert Ultra у назофарингеальних аспіратах порівняно з одним тестом. В цілому якість доказових даних було визнано дуже низькою щодо чутливості та специфічності через серйозні проблеми, пов'язані з опосередкованістю та неточністю.

Запитання PICO 6
Серед дорослих людей, які мають ознаки та симптоми ТБ, ознаки туберкульозу легень на РГК або ї те і інше, чи слід застосовувати лише Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми туберкульозу?

Метою огляду було оцінити діагностичну точність Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra щодо легеневого ТБ у дорослих (≥15 років) серед загальної популяції дорослих. Були включені дані чотирьох національних та двох субнаціональних досліджень поперечного зрізу поширеності активної форми туберкульозу. У цих обстеженнях використовувалися зразки мокротиння, за допомогою яких оцінювали Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra у порівнянні з МРС для виявлення ТБ. Для оцінки виявлення ТБ в обстеженнях оцінювалися результати індексних тестів у дорослих (віком ≥15 років) зі змінами на РГК або симптомами, що свідчать про легеневий ТБ (або обома ознаками). Для виявлення легеневого ТБ було враховано загалом дані шістьох обстежень.

6.1. Якими є результати Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на РГК яких спостерігаються патологічні зміни легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС?

В аналізі повідомлялося про результати чотирьох досліджень (49 556 учасників). Оцінка якості даних виявила серйозні недоліки.

Опосередкованість: популяція в цих обстеженнях на поширеність ТБ відрізнялася від загальної популяції щодо попереднього тестування (наприклад, скринінг симптомів обмежувався кашлем впродовж 14 днів і більше) та наявністю результатів як скринінгу симптомів, так і РГК у більшості учасників, включених у дослідження. Оцінка даних була знижена на один рівень через опосередклваність.

Суперечливість: оцінка чутливості для Бангладеш становила 84%, що було вище, ніж оцінки чутливості для інших трьох країн (діапазон 68–69%). Нижчий рівень поширеності ВІЛ у Бангладеш міг лише частково пояснити цю розбіжність. Оцінка даних через суперечливість була знижена на один рівень. В цілому переконливість даних була визнана низькою для чутливості та помірною для специфічності.

6.2. Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на РГК яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.

В аналізі повідомлялося про результати чотирьох досліджень (11 488 учасників). Серед країн, що входять до обстеження, – М'янма, Південно-Африканська Республіка (проект TREATS) та Замбія (проект TREATS).

Середній рівень поширеності захворюваності на ТБ у цих країнах становив 2,8% (діапазон 1,6–6,7%).

Опосередкованість: популяція в цих обстеженнях на поширеність ТБ відрізнялася від загальної популяції щодо попереднього тестування (наприклад, скринінг симптомів обмежувався кашлем впродовж 14 днів і більше) та наявністю результатів як скринінгу симптомів, так і РГК у більшості учасників, включених у дослідження. Оцінка даних через опосередкованість була знижена на один рівень.

Неточність: порівняно мало учасників, які брали участь у цьому аналізі, і широкий 95% довірчий інтервал (ДІ). 95%ДІ навколо істинно позитивних та хибнонегативних результатів можуть призвести до різних рішень, залежно від того, які межі передбачаються.

Оцінка даних через опосередкованість була знижена на один рівень.

В цілому переконливість даних була визнана низькою для чутливості та помірною для специфічності.

6.3. 2 тести Xpert Ultra порівняно з одним для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на РГК яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС.

В аналізі повідомлялося про результати трьох досліджень (5080 учасників). Висловлювались серйозні занепокоєння щодо того, що дані є непрямими Це пояснюється тим, що більшість даних походили з М’янми, і результати можуть не застосовуватися до інших параметрів. Крім того, були висловлені дуже серйозні занепокоєння щодо неточності, оскільки аналіз базувався на даних лише для невеликої кількості осіб. 95%ДІ для двох аналізів Xpert Ultra та одного аналізу Xpert Ultra були широкими. В цілому переконливість доказів була визнана дуже низькою для чутливості та помірною для специфічності.

Ефективність молекулярних аналізів

Таблиця 2.1. Запитання PICO 1.1: який вплив Xpert MTB/RIF на важливі для пацієнта результати (наприклад, виліковність, смертність, час діагностики та час початку лікування)?

Результат, важливий для пацієнта	Дослідження/ структура	Достовірність даних	Пацієнти з результатом дослідження/всі пацієнти		Ефект	
			Xpert MTB/RIF	Мікроскопія мазка	Відносний	Абсолютний
Смертність	5/РД	Помірна	248/5265 (4,7%)	292/5144 (5,7%)	ВР 0,88	на 7 менше на 1000
Виліковність	2/РД	Висока	1786/2500 (71,4%)	1443/2080 (69,4%)	ВШ 1,09	на 18 більше на 1000
Втрата для спостереження до початку лікування	3/РД	Помірна	81/642 (12,6%)	95/523 (18,2%)	ВР 0,59	на 74 менше на 1000
Час до діагностики	2/РД	Висока	956	968 (10%)	КР 1,05	на 5 більше на 1000
Лікування	4/РД	Помірна	4055	4153 (10%)	КР 1,00	на 0 менше на 1000
Смертність серед ВІЛ-інфікованих осіб	2/РД	Помірна	66/1211 (5,5%)	75/1055 (7,1%)	ВР 0,76	на 17 менше на 1000

Примітка. ВР – відносний ризик; ВШ – відношення шансів; КР – коефіцієнт ризиків; РД: рандомізоване дослідження.

Таблиця 2.2. Запитання PICO 1.2: яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ у дорослих у порівнянні з МРС?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (учасники)	Достовірність даних	Поширеність 2,5%	Поширеність 10%	Поширеність 30%
Туберкульоз легень у дорослих, МРС	Чутливість: 0,85	70 (10 409)	Висока	ІП: 21/ХН: 4	ІП: 85/ХН: 15	ІП: 255/ХН: 45
	Специфічність: 0,98	70 (26 828)	Висока	ІН: 965/ХП: 10	ІН: 891/ХП: 9	ІН: 693/ХП: 7
Туберкульоз легень у дорослих, мазок –, МРС	Чутливість: 0,67	45 (2315)	Висока	ІП: 17/ХН: 8	ІП: 67/ХН: 33	ІП: 201/ХН: 99
	Специфічність:0, 98	45 (16 647)	Висока	ІН: 956/ХП: 19	ІН: 882/ХП: 18	ІН: 686/ХП: 14
Туберкульоз легень у дорослих,, ВІЛ+, МРС	Чутливість: 0,81	14 (1159)	Висока	ІП: 20/ХН: 5	ІП: 81/ХН: 19	ІП: 243/ХН: 57
	Специфічність: 0,98	14 (3505)	Висока	ІН: 956/ХП: 19	ІН: 882/ХП: 18	ІН: 686/ХП: 14
Туберкульоз легень у дорослих, ТБ в анамнезі	Чутливість:0,86	14 (2197)	Низькі	ІП: 22/ХН: 3	ІП: 86/ХН: 14	ІП: 258/ХН: 42
	Специфічність: 0,95	14 (2998)	Помірна	ІН: 924/ХП: 51	ІН: 853/ХП: 47	ІН: 664/ХП: 36

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.3. Запитання PICO 1.2: яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих з легеневим ТБ у порівнянні з МРС?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (учасники)	Достовірність даних	Поширеність 2%	Поширеність 10%	Поширеність 15%
Риф-ТБ у дорослих	Чутливість 0,96	48 (1775)	Висока	ІП: 19/ХН: 1	ВШІП: 96/ХН: 4	ІП: 144/ХН: 6

	Специфічність: 0,98	48 (6245)	Висока	ІН: 960/ХП: 20	ІН: 882/ХП: 18	ІН: 833/ХП: 17

ВШ**Примітка.** ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.4. Запитання PICO 1.3: яка діагностична точність Xpert Ultra щодо легеневого ТБ порівняно до МРС?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (учасники)	Достовірність даних	Поширеність 2,5%	Поширеність 10%	Поширеність 30%
Туберкульоз легень у дорослих, МРС	Чутливість: 0,90	6 (960)	Висока	ІП: 22/ХН: 3	ІП: 90/ХН: 10	ІП: 269/ХН: 31
	Специфічність: 0,96	6 (1694)	Висока	ІН: 932/ХП: 43	ІН: 860/ХП: 40	ІН: 669/ХП: 31
Туберкульоз легень у дорослих, мазок –, МРС	Чутливість:0,77	6 (378)	Висока	ІП: 19/ХН: 6	ІП: 77/ХН: 23	ІП: 231/ХН: 69
	Специфічність: 0,96	6 (1671)	Висока	ІН: 932/ХП: 43	ІН: 860/ХП: 40	ІН: 669/ХП: 31
Туберкульоз легень у дорослих,, ВІЛ+, МРС	Чутливість: 0,88	2 (149)	Низькі	ІП: 22/ХН: 3	ІП: 88/ХН: 12	ІП: 265/ХН: 35
	Специфічність: 0,95	2 (430)	Висока	ІН: 923/ХП: 52	ІН: 852/ХП: 48	ІН: 663/ХП: 37
Туберкульоз легень у дорослих, ТБ в анамнезі	Чутливість: 0,84	4 (127)	Низькі	ІП: 21/ХН: 4	ІП: 84/ХН: 16	ІП: 251/ХН: 49
	Специфічність: 0,86	4 (475)	Низькі	ІН: 842/ХП: 133	ІН: 778/ХП: 122	ІН: 605/ХП: 95

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.5. Запитання PICO 1.3: яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих з легеневим ТБ у порівнянні з МРС?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність даних	Поширеність 2%	Поширеність 10%	Поширеність 15%
Риф-ТБ у дорослих	Чутливість:0,94	5 (240)	Висока	ІП: 19/ХН: 1	ІП: 94/ХН: 6	ІП: 141/ХН: 9
	Специфічність: 0,99	5 (690)	Висока	ІН: 970/ХП: 10	ІН: 891/ХП: 9	ІН: 842/ХП: 8

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.6. Запитання PICO 2.1: яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення легеневого ТБ у дітей порівняно з МРС та комплексним референтним стандартом?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність даних	Поширеність 1%	Поширеність 10%	Поширеність 20%
Мокротиння дітей, МРС	Чутливість: 0,65	23 (493)	Помірна	ІП: 6/ХН: 4	ІП: 65/ХН: 35	ІП: 129/ХН: 71
	Специфічність: 0,99	23 (6119)	Помірна	ІН: 980/ХП: 10	ІН: 891/ХП: 9	ІН: 792/ХП: 8
Мокротиння у дітей, комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,20	16 (1541)	Низькі	ІП: 2/ХН:8	ІП: 20/ХН: 80	ІП: 40/ХН: 160
	Специфічність: 1,00	16 (2838)	Помірна	ІН: 990/ХП: 0	ІН: 900/ХП: 0	ІН: 800/ХП: 0
Мокротиння, негативне за мазком у дітей, МРС	Чутливість: 0,59	12 (184)	Низькі	ІП: 6/ХН: 4	ІП: 59/ХН: 41	ІП: 118/ХН: 82
	Специфічність: 0,99	12 (2934)	Помірна	ІН: 980/ХП: 10	ІН: 891/ХП: 9	ІН: 792/ХП: 8
ВІЛ+ у дітей, мокротиння, МРС	Чутливість: 0,72	10 (88)	Низькі	ІП: 7/ХН: 3	ІП: 72/ХН: 28	ІП: 144/ХН: 56
	Специфічність: 0,99	10 (554)	Помірна	ІН: 980/ХП: 10	ІН: 891/ХП: 9	ІН: 792/ХП: 8
Шлунковий аспірат у дітей, МРС	Чутливість: 0,73	14 (272)	Дуже низька	ІП: 7/ХН: 3	ІП: 73/ХН:27	ІП: 146/ХН: 54
	Специфічність: 0,98	14 (3311)	Низькі	ІН: 971/ХП: 19	ІН: 883/ХП: 17	ІН: 785/ХП: 15
Шлунковий аспірат у дітей, комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,32	6 (461)	Дуже низька	ІП: 3/ХН: 7	ІП: 32/ХН: 68	ІП: 64/ХН: 136
	Специфічність: 0,99	6 (472)	Помірна	ІН: 980/ХП: 10	ІН: 891/ХП: 9	ІН: 792/ХП: 8

ВІЛ+, шлунковий аспірат у дітей, МРС	Чутливість: 0,73	3 (50)	Низькі	ІП: 7/ХН: 3	ІП: 73/ХН: 27	ІП: 146/ХН: 54
	Специфічність: 0,99	3 (584)	Помірна	ІН: 980/ХП: 10	ІН: 891/ХП: 9	ІН: 792/ХП: 8
Назофарінгеальний аспірат у дітей, МРС	Чутливість: 0,46	4 (144)	Помірна	ІП: 5/ХН: 5	ІП: 46/ХН: 54	ІП: 92/ХН: 108
	Специфічність: 1,00	4 (981)	Висока	ІН: 990/ХП: 0	ІН: 900/ХП: 0	ІН: 800/ХП: 0
Кал дітей, МРС	Чутливість: 0,61	11 (174)	Низькі	ІП: 6/ХН: 4	ІП: 62/ХН: 38	ІП: 123/ХН: 77
	Специфічність: 0,98	11 (1418)	Помірна	ІН: 975/ХП: 15	ІН: 887/ХП: 13	ІН: 788/ХП: 12
Кал дітей, комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,16	10 (879)	Низькі	ІП: 2/ХН: 8	ІП: 16/ХН: 84	ІП: 32/ХН: 168
	Специфічність: 0,99	10 (860)	Помірна	ІН: 980/ХП: 10	ІН: 891/ХП: 9	ІН: 792/ХП: 8
ВІЛ+ у дітей, кал, МРС у дітей	Чутливість: 0,70	4 (53)	Низькі	ІП: 7/ХН: 3	ІП: 70/ХН: 30	ІП: 140/ХН: 60
	Специфічність: 0,98	4 (473)	Висока	ІН: 970/ХП: 20	ІН: 882/ХП: 18	ІН: 784/ХП: 16

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.7. Запитання PICO 2.1: яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дітей у порівнянні з МРС?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність даних	Поширеність 2%	Поширеність 10%	Поширеність 15%
Мокротиння дітей Риф-ТБ, МРС	Чутливість: 0,90	6 (20)	Дуже низька	ІП: 18/ХН: 2	ІП: 90/ХН: 10	ІП: 135/ХН: 15
	Специфічність: 0,98	6 (203)	Помірна	ІН: 960/ХП: 20	ІН: 882/ХП: 18	ІН: 833/ХП: 17

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.8. Запитання PICO 2.2: яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення легеневого ТБ у дітей порівняно з МРС та комплексним референтним стандартом?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність даних	Поширеність 1%	Поширеність 10%	Поширеність 20%
Мокротиння дітей, МРС	Чутливість: 0,73	3 (136)	Низькі	ІП: 7/ХН: 3	ІП: 73/ХН: 27	ІП: 146/ХН: 54
	Специфічність: 0,97	3 (551)	Висока	ІН: 960/ХП: 30	ІН: 873/ХП: 27	ІН: 776/ХП: 24
Мокротиння у дітей, комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,24	3 (498)	Низькі	ІП: 2/ХН: 8	ІП: 24/ХН: 76	ІП: 48/ХН: 152
	Специфічність: 0,97	3 (255)	Низькі	ІН: 965/ХП: 25	ІН: 878/ХП: 22	ІН: 780/ХП: 20
Назофарінгеальний аспірат дітей, МРС	Чутливість: 0,46	1 (35)	Дуже низька	ІП: 5/ХН: 5	ІП: 46/ХН: 54	ІП: 92/ХН: 108
	Специфічність: 0,98	1 (160)	Низькі	ІН: 970/ХП: 20	ІН: 882/ХП: 18	ІН: 784/ХП: 16

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.9. Запитання PICO 3.1: яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення позалегеневого ТБ у дорослих порівняно з МРС та СЕС?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність даних	Поширеність 2,5%	Поширеність 10%	Поширеність 20%
СМРу дорослих, МРС	Чутливість: 0,70	28 (521)	Помірна	ІП: 18/ХН: 7	ІП: 70/ХН: 30	ІП: 141/ХН: 59
	Специфічність: 0,97	28 (2582)	Висока	ІН: 944/ХП: 31	ІН: 871/ХП: 29	ІН: 774/ХП: 26
СМР у дорослих, комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,41	12 (774)	Низькі	ІП: 10/ХН: 15	ІП: 41/ХН:59	ІП: 81/ХН: 119
	Специфічність: 0,99	12 (1123)	Помірна	ІН: 970/ХП: 5	ІН: 896/ХП: 4	ІН: 796/ХП: 4
Аспірат лімфатичних вузлів у дорослих, МРС	Чутливість: 0,89	14 (627)	Помірна	ІП: 22/ХН: 3	ІП: 89/ХН:11	ІП: 177/ХН: 23
	Специфічність: 0,86	14 (961)	Дуже низька	ІН: 839/ХП: 136	ІН: 774/ХП:126	ІН: 688/ХП:112
Аспірат лімфатичних вузлів у дорослих , комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,81	4 (377)	Низькі	ІП: 20/ХН: 5	ІП: 81/ХН: 19	ІП: 162/ХН: 38
	Специфічність: 0,96	4 (302)	Низькі	ІН: 935/ХП: 40	ІН: 863/ХП: 37	ІН: 767/ХП:33
Біопсія лімфатичного вузла у дорослих, МРС	Чутливість: 0,82	11 (220)	Низькі	ІП: 21/ХН: 4	ІП: 82/ХН: 18	ІП: 164/ХН: 36
	Специфічність: 0,79	11 (566)	Дуже низька	ІН: 773/ХП: 202	ІН: 714/ХП:186	ІН: 634/ХП:166
Плевральна рідина у дорослих, МРС	Чутливість: 0,50	24 (589)	Дуже низька	ІП: 12/ХН: 13	ІП: 50/ХН: 50	ІП: 99/ХН: 101
	Специфічність: 0,99	24 (2337)	Висока	ІН: 962/ХП: 13	ІН: 888/ХП: 12	ІН: 790/ХП: 10

Плевральна рідина у дорослих, комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,19	10 (616)	Помірна	ІП: 5/ХН: 20	ІП: 19/ХН: 81	ІП: 39/ХН: 161
	Специфічність: 0,99	10 (408)	Висока	ІН: 964/ХП: 11	ІН: 890/ХП: 10	ІН: 791/ХП: 9
Перитонеальна рідина у дорослих, МРС	Чутливість: 0,59	13 (94)	Низькі	ІП: 15/ХН: 10	ІП: 59/ХН: 41	ІП: 118/ХН: 82
	Специфічність: 0,97	13 (486)	Висока	ІН: 949/ХП: 26	ІН: 876/ХП: 24	ІН: 778/ХП: 22
Перикардіальна рідина у дорослих, МРС	Чутливість: 0,60	5 (57)	Дуже низька	ІП: 15/ХН: 10	ІП: 60/ХН:40	ІП: 121/ХН: 79
	Специфічність: 0,88	5 (124)	Низькі	ІН: 856/ХП: 119	ІН: 790/ХП:110	ІН: 702/ХП: 98
Перикардіальна рідина у дорослих, комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,66	2 (60)	Дуже низька	ІП: 16/ХН: 9	ІП: 66/ХН: 34	ІП: 132/ХН: 68
	Специфічність: 0,96	2 (17)	Дуже низька	ІН: 936/ХП:39	ІН: 864/ХП: 36	ІН: 768/ХП: 32
Сеча у дорослих, МРС	Чутливість: 0,85	9 (72)	Низькі	ІП: 21/ХН: 4	ІП: 85/ХН: 15	ІП: 169/ХН: 31
	Специфічність: 0,97	9 (871)	Помірна	ІН: 949/ХП: 26	ІН: 876/ХП: 24	ІН: 778/ХП: 22
Синовіальна рідина у дорослих, МРС	Чутливість: 0,97	6 (110)	Помірна	ІП: 24/ХН: 1	ІП: 97/ХН: 3	ІП: 194/ХН: 6
	Специфічність: 0,94	6 (361)	Дуже низька	ІН: 914/ХП: 61	ІН: 843/ХП: 57	ІН: 750/ХП: 50
Синовіальна рідина у дорослих,,	Чутливість: 0,88	2 (161)	Низькі	ІП: 22/ХН: 3	ІП: 88/ХН: 12	ІП: 177/ХН: 23

комплексний референтний стандарт	Специфічність: 0,98	2 (44)	Дуже низька	ІН: 955/ХП: 20	ІН: 881/ХП: 19	ІН: 783/ХП: 17
Кров у ВІЛ+ дорослих , МРС	Чутливість: 0,56	1 (9)	Дуже низька	ІП: 14/ХН: 11	ІП: 56/ХН: 44	ІП: 112/ХН: 88
	Специфічність: 0,94	1 (65)	Дуже низька	ІН: 917/ХП: 58	ІН: 846/ХП: 54	ІН: 752/ХП: 48

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.10. Запитання PICO 3.1: яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих з позалегеневим ТБ у порівнянні з МРС?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність даних	Поширеність 2%	Поширеність 10%	Поширеність 15%
Риф-тБ, МРС у дорослих	Чутливість: 0,96	23 (165)	Висока	ІП: 19/ХН: 1	ІП: 96/ХН: 4	ІП: 144/ХН: 6
	Специфічність: 0,99	23 (919)	Висока	ІН: 969/ХП: 11	ІН: 890/ХП: 10	ІН: 841/ХП: 9

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.11. Запитання PICO 3.2: яка діагностична точність Xpert Ultra щодо позалегеневого ТБ у дорослих порівняно з МРС та СЕС?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність даних	Поширеність 2,5%	Поширеність 10%	Поширеність 20%
СМР у дорослих, МРС	Чутливість: 0,87	4 (40)	Низькі	ІП: 22/ХН: 3	ІП: 87/ХН: 13	ІП: 174/ХН: 26
	Специфічність: 0,88	4 (143)	Низькі	ІН: 855/ХП: 120	ІН: 789/ХП:111	ІН: 702/ХП: 98
Аспірат лімфатичних вузлів у дорослих, МРС	Чутливість: 0,78	1 (9)	Дуже низька	ІП: 20/ХН: 5	ІП: 78/ХН: 22	ІП: 156/ХН: 44
	Специфічність: 0,78	1 (64)	Дуже низька	ІН: 761/ХП: 214	ІН: 702/ХП: 198	ІН: 624/ХП: 176
Аспірат лімфатичних вузлів у дорослих, комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,70	1 (30)	Дуже низька	ІП: 17/ХН: 8	ІП: 70/ХН: 22	ІП: 156/ХН: 44
	Специфічність: 1,00	1 (43)	Низькі	ІН: 975/ХП: 0	ІН: 702/ХП: 198	ІН: 624/ХП: 176
Біопсія лімфатичних вузлів у дорослих, МРС	Чутливість: 0,90–1,00	2 (23)	Дуже низька	ІП: 23–25/ХН: 0–2	ІП: 90–100/ХН: 0–10	ІП: 180–200/ ХН: 0–20
	Специфічність: 0,38–0,87	2 (108)	Дуже низька	ІН: 371–848/ ХП: 127–604	ІН: 342–783/ ХП: 117–558	ІН: 304–696/ ХП: 104–496
Біопсія лімфатичних вузлів у дорослих, комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,67	1 (22)	Дуже низька	ІП: 18/ХН: 7	ІП: 73/ХН: 27	ІП: 146/ХН: 54
	Специфічність: 0,96	1 (57)	Дуже низька	ІН: 936/ХП: 39	ІН: 864/ХП:36	ІН: 768/ХП: 32
Плевральна рідина у дорослих, МРС	Чутливість: 0,71	3 (101)	Дуже низька	ІП: 18/ХН: 7	ІП: 71/ХН: 29	ІП: 142/ХН: 58

	Специфічність: 0,71	3 (156)	Дуже низька	ІН: 694/ХП: 281	ІН: 641/ХП:259	ІН: 570/ХП: 230
Плевральна рідина у дорослих, комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,38–0,61	2 (156)	Дуже низька	ІП: 10–15/ХН: 10–15	ІП: 38–61/ХН: 39–62	ІП: 76–122/ ХН: 78–122
	Специфічність: 0,96–0,99	2 (107)	Помірна	ІН: 936–965/ ХП: 10–39	ІН: 864–891/ ХП: 9–36	ІН: 768–792/ ХП: 8–32
Синовіальна рідина у дорослих, МРС	Чутливість: 0,96	1 (52)	Дуже низька	ІП: 24/ХН: 1	ІП: 96/ХН: 4	ІП: 192/ХН: 8
	Специфічність: 0,97	1 (34)	Дуже низька	ІН: 946/ХП: 29	ІН: 873/ХП: 27	ІН: 776/ХП: 24
Синовіальна рідина у дорослих, комплексний референтний стандарт	Чутливість: 0,96	1 (111)	Низькі	ІП: 24/ХН: 1	ІП: 96/ХН: 4	ІП: 192/ХН: 8
	Специфічність: 0,97	1 (34)	Дуже низька	ІН: 946/ХП: 29	ІН: 873/ХП: 27	ІН: 776/ХП: 24
Сеча у дорослих, МРС	Чутливість: 1,00	1 (12)	Дуже низька	ІП: 25/ХН: 0	ІП: 100/ХН: 0	ІП: 200/ХН: 0
	Специфічність: 1,00	1 (12)	Дуже низька	ІН: 975/ХП: 0	ІН: 900/ХП: 0	ІН: 800/ХП: 0

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.12. Запитання PICO 3.2: яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих з позалегеневим ТБ у порівнянні з МРС та комплексним референтним стандартом?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність даних	Поширеність 2%	Поширеність 10%	Поширеність 15%
Риф-ТБ у дорослих, МРС	Чутливість: 0,97	3 (19)	Низькі	ІП: 19/ХН: 1	ІП: 97/ХН: 3	ІП: 145/ХН: 5
	Специфічність: 0,99	3 (84)	Помірна	ІН: 968/ХП: 12	ІН: 889/ХП: 11	ІН: 840/ХП: 10

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.13. Запитання PICO 4.1: яка діагностична точність Xpert MTB/RIF щодо виявлення позалегеневого ТБ у дітей у порівнянні з МРС?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність даних	Поширеність 1%	Поширеність 5%	Поширеність 10%
СМР у дітей, МРС	Чутливість: 0,54	6 (28)	Дуже низька	ІП: 5/ХН: 5	ІП: 27/ХН: 23	ІП: 54/ХН: 46
	Специфічність: 0,94	6 (213)	Низькі	ІН: 929/ХП: 61	ІН: 891/ХП: 59	ІН: 844/ХП: 56

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.14. Запитання PICO 5.1: повторний тест Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають результат тесту Ultra у вигляді слідів, порівняно з МРС?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність даних	Поширеність 2,5%	Поширеність 10%	Поширеність 30%
Повторний тест Ultra для виявлення легеневого туберкульозу у дорослих з результатом «сліди», МРС	Чутливість: 0,69–1,00	3 (15)	Дуже низька	ІП: 17–25/ ХН: 0–8	ІП: 69–100/ ХН: 0–31	ІП: 207–300/ ХН: 0–93
	Специфічність: 0,47–1,00	3 (25)	Дуже низька	ІН: 458–975/ ХП: 0–571	ІН: 423–900/ ХП: 0–477	ІН: 329–700/ ХП: 0–371

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.15. Запитання PICO 5.2: більше одного Xpert MTB/RIF проти одного Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

Популяція пацієнтів	Дослід-ження (осіб)	Точність тесту (1 MTB/RIF)	Точність тесту (>1 MTB/RIF)	Достовір-ність даних	Поширеність 1%		Поширеність 10%		Поширеність 20%	
					1 MTB/RIF	>1 MTB/RIF	1 MTB/RIF	>1 MTB/RIF	1 MTB/RIF	>1 MTB/RIF
1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення туберкульозу легень мокротиння у дітей, МРС	5 (180)	Чутливість: 0,46	Чутливість: 0,59	Низькі	ІП: 5	ІП: 6	ІП: 46	ІП: 59	ІП: 92	ІП: 118
					ХН: 5	ХН: 4	ХН: 54	ХН: 41	ХН: 108	ХН: 82
	5 (1939)	Специфічність: 1,00	Специфічність: 0,99	Висока	ІН: 989	ІН: 980	ІН: 899	ІН: 891	ІН: 799	ІН: 792
					ХП: 1	ХП: 10	ХП: 1	ХП: 9	ХП: 1	ХП: 8
1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення туберкульозу легень, шлунковий аспірат у дітей, МРС	1 (32)	Чутливість: 0,09	Чутливість: 0,23	Дуже низька	ІП: 1	ІП: 2	ІП: 9	ІП: 23	ІП: 19	ІП: 46
					ХН: 9	ХН: 8	ХН: 91	ХН: 77	ХН: 181	ХН: 154
	1 (903)	Специфічність: 0,99	Специфічність: 0,99	Низькі	ІН: 980	ІН: 980	ІН: 891	ІН: 891	ІН: 792	ІН: 792
					ХП: 10	ХП: 10	ХП: 9	ХП: 9	ХП: 8	ХП: 8
1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення туберкульозу легень,	2 (91)	Чутливість: 0,41	Чутливість: 0,54	Дуже низька	ІП: 4	ІП: 5	ІП: 41	ІП: 54	ІП: 82	ІП: 108
					ХН: 6	ХН: 5	ХН: 59	ХН: 46	ХН: 118	ХН: 92
	2 (614)	Специфічність: 0,99	Специфічність: 0,98	Помірна	ІН: 980	ІН: 970	ІН:891	ІН: 882	ІН:792	ІН: 784
					ХП: 10	ХП: 20	ХП: 9	ХП: 18	ХП: 8	ХП: 16

назофаринге-альний аспірат дітей, МРС										
1 порівняно з 1+ MTB/RIF для виявлення туберкульозу легень, кал у дітей, МРС	1 (17)	Чутливість: 0,25	Чутливість: 0,35	Низькі	ІП: 3	ІП: 3	ІП: 25	ІП: 35	ІП: 50	ІП: 70
					ХН: 7	ХН: 7	ХН: 75	ХН: 65	ХН: 150	ХН: 130
	1 (230)	Специфічність: 0,99	Специфічність: 0,99	Низькі	ІН: 980	ІН: 980	ІН: 891	ІН: 891	ІН: 792	ІН: 792
					ХП: 10	ХП: 10	ХП: 9	ХП: 9	ХП: 8	ХП: 8

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.16. Запитання PICO 5.3: більше одного тесту Xpert Ultra порівняно з одним Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС?

Популяція пацієнтів	Дослідження (осіб)	Точність тесту (1 Ultra)	Точність тесту (>1 Ultra)	Достовірність даних	Поширеність 1%		Поширеність 10%		Поширеність 20%	
					1 Ultra	>1 Ultra	1 Ultra	>1 Ultra	1 Ultra	>1 Ultra
1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення легеневого туберкульозу у дітей, МРС	1 (28)	Чутливість: 0,64	Чутливість: 0,75	Дуже низька	ІП: 6 ХН: 4	ІП: 8 ХН: 2	ІП: 64 ХН: 36	ІП: 75 ХН: 25	ІП: 128 ХН: 72	ІП: 150 ХН: 50
	1 (135)	Специфічність: 1,0	Специфічність: 0,98	Дуже низька	ІН: 990 ХП: 0	ІН: 970 ХП: 20	ІН: 900 ХП: 0	ІН: 882 ХП: 18	ІН: 800 ХП: 0	ІН: 784 ХП: 16
1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення легеневого туберкульозу у дітей, назофаринґеальний аспіратМРС	1 (24)	Чутливість: 0,38	Чутливість: 0,54	Дуже низька	ІП: 4 ХН: 6	ІП: 5 ХН: 5	ІП: 38 ХН: 62	ІП: 54 ХН: 46	ІП: 76 ХН: 124	ІП: 108 ХН: 92
	1 (106)	Специфічність: 0,98	Специфічність: 0,96	Низькі	ІН: 970 ХП: 20	ІН: 950 ХП: 40	ІН: 882 ХП: 18	ІН: 864 ХП: 36	ІН: 784 ХП: 16	ІН: 768 ХП: 32

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.17. Запитання PICO 6.1–6.2: чи слід застосовувати лише Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми туберкульозу порівняно з МРС серед загальної популяції дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ або рентгенограми грудної клітки з патологічними змінами легень або обома варіантами?

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність даних	Поширеність 1%	Поширеність 3%	Поширеність 7%
Xpert MTB/RIF у дорослих для виявлення туберкульозу легень, МРС	Чутливість: 0,73	4 (867)	Низькі	ІП: 7/ХН: 3	ІП: 22/ХН: 8	ІП: 51/ХН: 19
	Специфічність: 0,99	4 (48 689)	Помірна	ІН: 980/ХП: 10	ІН: 960/ХП: 10	ІН: 921/ХП: 9
Xpert Ultra у дорослих для виявлення туберкульозу легень, МРС	Чутливість: 0,68	4 (345)	Низькі	ІП: 7/ХН: 3	ІП: 20/ХН: 10	ІП: 48/ХН: 22
	Специфічність: 0,98	4 (12 025)	Помірна	ІН: 970/ХП: 20	ІН: 951/ХП: 19	ІН: 911/ХП: 19

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Таблиця 2.18. Запитання PICO 6.3: 2 тести Xpert Ultra порівняно з одним для діагностики легеневого ТБ серед загальної популяції дорослих, які мають ознаки або симптоми ТБ, або на рентгенографії органів грудної клітки яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС

Популяція пацієнтів	Дослідження (осіб)	Точність тесту (>1 Ultra)	Точність тесту (1 Ultra)	Достовірність даних	Поширеність 1%		Поширеність 3%		Поширеність 7%	
					>1 Ultra	1 Ultra	>1 Ultra	1 Ultra	>1 Ultra	1 Ultra
1 порівняно з 1+ Ultra для виявлення легеневого туберкульозу у дорослих, МРС	3 (187)	Чутливість: 0,75	Чутливість: 0,64	Дуже низька	ІП: 8 ХН: 2	ІП: 6 ХН: 4	ІП: 23 ХН: 7	ІП: 19 ХН: 11	ІП: 53 ХН: 17	ІП: 45 ХН: 25
	3 (4893)	Специфічність: 0,97	Специфічність: 0,98	Помірна	ІН: 960 ХП: 30	ІН: 970 ХП: 20	ІН: 941 ХП: 29	ІН: 951 ХП: 19	ІН: 902 ХП: 28	ІН: 911 ХП: 19

Примітка. ХН: хибнонегативний; ХП: хибнопозитивний; ІН: істинно негативний; ІП: істинно позитивний.

Аналіз економічної ефективності

У цьому розділі йдеться про наступне додаткове запитання:

Якими є порівняльні витрати, доступність та економічна ефективність впровадження систем Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra та Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx?

Було проведено систематичний огляд щодо економічного оцінювання молекулярних тестів для діагностики активної форми ТБ. Було розглянуто GeneXpert MTB/RIF (*далі* – Xpert MTB/RIF), нові тести Xpert Ultra та Molbio Truenat MTB. Метою цього огляду було узагальнення поточних економічних даних та розуміння подальших витрат, економічної ефективності та можливості впровадження цих молекулярних тестів для діагностики ТБ. Було виявлено 28 досліджень, що відповідали критеріям включення та вирішували одне з актуальних запитань PICO. Було виявлено лише одне дослідження щодо економічної ефективності використання Truenat, проте жодних досліджень щодо оцінювання економічної ефективності Xpert Ultra. У більшості досліджень проводили оцінювання Xpert MTB/RIF при застосуванні в амбулаторних умовах у країнах Африки; проте також було включено дослідження, проведене серед пацієнтів амбулаторних закладів та стаціонарів у інших країнах, зокрема у Бразилії, Китаї, Німеччині, Спеціальному адміністративному регіоні Гонконгу (САР), Індії, Південній Африці та ВША.

У дослідженнях було використано різні підходи з моделювання, враховано різні групи населення та умови. Ці дослідження варіювалися за вартістю, ефективністю та епідеміологічними параметрами, що ускладнювало проведення прямого порівняння між ними. Крім того, було відзначено різні варіанти прогнозування витрат, витрат на впровадження та подальших витрат у різних дослідженнях.

Хоча у багатьох дослідженнях було продемонстровано економічну ефективність застосування Xpert MTB/RIF при діагностиці легеневого ТБ, ключові умови та параметри впровадження значною мірою впливають на показники економічної ефективності, тому їх слід враховувати при впровадженні цього тесту. Слід зазначити, що показники економічної ефективності використання Xpert MTB/RIF були кращими серед певних груп населення: в умовах високого рівня поширеності ТБ, низьких фактичних показників лікування та серед ЛЖВ. Показники економічної ефективності застосування Xpert MTB/RIF значною мірою залежать від таких факторів, як розташування обладнання GeneXpert (тобто централізовані установи порівняно до децентралізованих), обсяг тестування, показники поширеності ТБ, фактичні показники лікування та невдачі попереднього лікування.

Слід з обережністю проводити узагальнення та оцінювання економічної ефективності за різних умов. Необхідно враховувати місцеві умови та параметри впровадження, а результати місцевих досліджень щодо впровадження можуть бути корисними при оцінюванні можливого впливу на виявлення випадків, визначенні довгострокових результатів та економічної ефективності.

Було виявлено велику кількість даних щодо економічної ефективності при широкому впровадженні Xpert MTB/RIF у різних умовах, особливо серед амбулаторних пацієнтів з ознаками та симптомами ТБ. За даними більшості цих досліджень, впровадження Xpert MTB/RIF, ймовірно, буде економічно ефективним, проте було зазначено деякі винятки; отже, рівень економічної ефективності значною мірою може залежати від підходів та умов впровадження. У дослідженнях використовували широкий спектр моделюючих та аналітичних підходів, припущень, діагностичних алгоритмів та компараторів, а також оцінювали різні параметри дослідження шляхом проведення складних порівнянь між дослідженнями та узагальненням інших параметрів.

При узагальненні результатів економічної ефективності для різних параметрів слід враховувати чинники та параметри впровадження. Важливими факторами, що визначають можливість економічної ефективності Xpert MTB/RIF за будь-яких певних умов, є врахування поточного рівня допомоги, фактичних показників лікування, наявності закладів для проведення тестування, місця проведення Xpert MTB/RIF (централізовані або децентралізовані заклади), поширеності ТБ, кількості пацієнтів, показників невдачі попереднього лікування та існуючої прив'язки до закладів з надання допомоги. Серед інших важливих складових витрат слід зазначити врахування витрат на впровадження, пов'язаних із більшим обсягом тестувань з використанням Xpert MTB/RIF, та включення подальших витрат (наприклад, на лікування ТБ і МЛС-ТБ, АРТ та допомогу при ВІЛ).

Перспективи тестування

У цьому розділі йдеться про наступне додаткове запитання:

Якими є результати для пацієнта внаслідок впровадження систем Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra та Truenat MTB, MTB Plus та MTB-RIF Dx, враховуючи доцільність, доступність, рівність та дотримання прав людини?

За результатами якісного дослідження було виявлено, що для учасників велике значення має здатність Xpert[8] покращити діагностику ЛС-ТБ; також було відзначено вплив на пацієнтів, якщо вони не можуть пройти тестування для виявлення медикаментозної резистентності за допомогою цієї технології. Вплив на показники реєстрації випадків захворюваності та цінність Xpert для виявлення більшої кількості випадків захворювання на ТБ був менш чітким через поширеність клінічного лікування, тривалість очікування результатів та проблеми, пов'язані з доцільністю та використанням Xpert.

Хоча доступ було покращено, не всі особи, що потребують тестування, могли пройти тест Xpert. Навіть прості лабораторні процедури не можна автоматично впровадити. Тому практичне впровадження тестування Xpert скоріше залежить від готовності уряду забезпечити функціональну інфраструктуру та стабільну потужність, постачання картриджів та витратних матеріалів для лабораторій, інвестиції в експертизу для обробки

[8]Якщо не вказано інше, цей термін стосується як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra.

(невідповідних) результатів, можливості обслуговування обладнання, наявності персоналу для проведення моніторингу, налагодження системи транспортування зразків, визначення моделі стабільного фінансування і наявності прозорих донорських угод та простих діагностичних алгоритмів.

Що стосується прийнятності, хоча Xpert полегшує проведення лабораторних досліджень завдяки зручності та автоматизації, переваги застосування Xpert у лабораторії можуть мати небажані наслідки щодо моніторингу лікування за допомогою мікроскопії мокротиння та для повернення до цього методу діагностики, якщо інструменти GeneXpert виявляться нефункціональними. Довіра клініцистів до результатів при використанні Xpert є досить високою, проте виникнення певних технічно-економічних проблем щодо можливості впровадження та використання часом призводить до відмови від замовлення тестів Xpert.

Підсумок результатів

1. Впровадження Xpert не може усунути відсутність взаємодії або потужності лабораторних послуг. Було проведено оцінювання можливості використання будь-якого іншого зразку, відмінного від мокротиння, але наявність апаратів GeneXpert, доступних у державному секторі, не обов'язково свідчить про наявність можливості для взяття та використання цих зразків. Для прикладу, послуги з гістопатологічних та бактеріологічних досліджень можуть не надавати в одній країні, а відправлення зразку на гістопатологію у приватний сектор може означати, що зразок не повернеться до апарату GeneXpert у державному секторі.

2. Результати тестів Xpert Ultra ускладнюють прийняття рішень. Лабораторне та клінічне використання результатів зрідка було однозначним. Було відзначено певні проблеми з отриманням другого свіжого зразку, коли пацієнт вже вийшов із закладу або в нього вже було розпочато лікування, або він не міг легко здати мокротиння. Якщо повторне тестування проводять після отримання початкових результатів, виникає плутанина при отриманні відмінного від першого результату другого тесту (наприклад, негативного). Деякі керівники лабораторій не знають, про які результати звітувати, а клініцисти потребуватимуть компетентності та досвіду для проведення ґрунтовнішого обстеження пацієнтів, які отримали позитивні результати тестування. Це призводить до проблем у периферійних умовах, а проведення підтверджувальних тестів потребує певного часу (наприклад, фТМЧ та лінійного зонд-аналізу – LPA), що уповільнює прийняття клінічних рішень.

3. Розбіжні результати повторних тестів та підтверджувальних тестів можуть призводити до плутанини навколо того, що слід вважати загальноприйнятим стандартом. Особливо це стосується випадків, коли якість зразка виявляється низькою. Розуміння та контекстуалізація розбіжних результатів потребує постійного підвищення кваліфікації, компетентності та досвіду.

4. Збирання ретельного анамнезу хворих на ТБ є рідкістю, а поняття «раніше проліковані пацієнти» визначають по-різному. Це має наслідки для отримання потенційно хибнопозитивних результатів при проведенні тестування з використанням Xpert. Слід чітко встановити, як визначити раніше

пролікованих пацієнтів, як обробляти результати Xpert та як точно фіксувати результати у національних базах даних.

5. Відсутність кваліфікованих консультантів та належного інформування пацієнтів щодо діагностики має негативні наслідки. Пацієнти можуть не бажати приймати свій діагноз і вкладати час та гроші у проведення подальшого тестування та лікування. За необхідності продовження діагностики та лікування пацієнти потребують більш якісного консультування медичними працівниками; таке консультування повинно включати інформування щодо діагностичної технології та міркування щодо подальшого тестування.

6. Недостатнє використання апаратів GeneXpert через затримку транспортування зразків, вихід з ладу модулів, дефіцит картриджів або складні діагностичні алгоритми. Наявність місцевих представників Cepheid має ключове значення щодо сервісного обслуговування. Проте значне навантаження та плинність кадрів у поєднанні з інфраструктурою та екологічними умовами все ще спричинюють поломку модулів, а ремонтні роботи можуть бути повільними або недостатньо якісними. Дефіцит картриджів призводить до значної затримки та порушення робочих процесів, що, зі свого боку, призводить до недостатнього використання апаратів.

7. Впровадження діагностичних алгоритмів, яких легко дотримуватися у конкретному закладі (наприклад, перевірити всіх хворих на ТБ), є більш вірогідним, проте залежить від вартості та необхідних витрат. Виснаження запасів картриджів або непомірні витрати можуть ускладнювати діагностичні алгоритми, роблячи їх менш придатними до застосування. В Уганді при визначенні критеріїв придатності тестування Xpert виникла необхідність тимчасового обмеження дослідження лише певними групами пацієнтів через нестачу картриджів, що ускладнювало алгоритм.

8. Актуальні донорські угоди з урядами щодо впровадження нових діагностичних технологій не є достатньо прозорими, щоб громадянське суспільство могло їх контролювати. Залучення громадянського суспільства до переговорів щодо угод та соціальних договорів на національному і місцевому рівнях може підвищити відповідальність та пришвидшити реагування урядів, що призведе до вдосконалення процесів впровадження та доступу до діагностики.

Таблиця 2.19. Підсумковий огляд змін у настанові 2013 р. та оновленій настанові 2020 р.

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативний зв'язок. Оновлення 2020 р.[10]	Зміни
Використання Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей 1. Xpert MTB/RIF слід використовувати замість звичайної мікроскопії мокротиння, культурального дослідження та ТМЧ в якості первинного діагностичного тесту у дорослих з підозрою щодо наявності МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ *(наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)*. 2. Xpert MTB/RIF слід використовувати замість звичайної мікроскопії мокротиння, культурального дослідження та ТМЧ в якості первинного діагностичного	*Використання Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ* 1. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину у зразках мокротиння слід застосовувати Xpert MTB/RIF замість мікроскопії мокротиння/культурального дослідження та ТМЧ, отриманого за допомогою фТМЧ *(наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту; помірна якість доказових даних щодо важливих для пацієнта результатів)*. 2. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ та без захворювання на ТБ в анамнезі (<5 років після закінчення лікування) або з віддаленим анамнезом лікування ТБ (>5 років з моменту закінчення лікування) в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину у зразках	1. Наполеглива рекомендація щодо застосування Xpert MTB/RIF в якості первинного тесту на ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину в усіх дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ. 2. Xpert Ultra рекомендовано до застосування в якості первинного тесту на ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину в усіх дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ.

[9] *Див.* https://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-policy-update/en/.
[10] *Див.* https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf.

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	**Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативний зв'язок. Оновлення 2020 р.[10]**	**Зміни**
тесту у дітей з підозрою щодо наявності МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ *(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*. 3. Xpert MTB/RIF можна використовувати замість звичайної мікроскопії мокротиння та культурального дослідження в якості первинного діагностичного тесту у дорослих з підозрою щодо наявності ТБ *(умовна рекомендація щодо ресурсозабезпечення, висока якість доказових даних)*. 4. Xpert MTB/RIF можна використовувати замість звичайної мікроскопії мокротиння та культурального дослідження в якості первинного діагностичного тесту у дітей з підозрою щодо наявності ТБ *(умовна рекомендація щодо ресурсозабезпечення, дуже низька якість доказових даних)*.	мокротиння слід використовувати Xpert Ultra замість мікроскопії мокротиння/культурального дослідження та фТМЧ *(наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту)*. 3. У дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, із захворюванням на ТБ в анамнезі та закінченням лікування протягом останніх 5 років в якості первинного діагностичного тесту для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину у зразках мокротиння можна використовувати Xpert Ultra замість мікроскопії мокротиння/культурального дослідження та фТМЧ *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)*. 4. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на ТБ слід застосовувати Xpert MTB/RIF у зразках мокротиння *(помірна якість доказових даних щодо точності тесту)*, шлункового аспірату *(низька якість доказових даних щодо точності тесту)*, назофарингеального аспірату *(помірна якість доказових даних щодо точності тесту)* або калу *(низька якість доказових даних щодо точності*	3. Рекомендація щодо застосування Xpert MTB/RIF у дітей поширюється на зразки шлункового аспірату, назофарингеального аспірату та калу, а застосування Xpert Ultra – на зразки назофарингеального аспірату.

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативний зв'язок. Оновлення 2020 р.[10]	Зміни
5. Xpert MTB/RIF можна використовувати в якості подальшого тесту на мікроскопію у дорослих осіб з підозрою на ТБ, але без ознак ризику МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ, особливо коли необхідним є проведення подальшого тестування негативних зразків *(умовна рекомендація щодо ресурсозабезпечення, висока якість доказових даних)*.	*тесту)* замість мікроскопії мокротиння/культурального дослідження *(наполеглива рекомендація)*. 5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на ТБ слід застосовувати Xpert Ultra у зразках мокротиння *(низька якість доказових даних щодо точності тесту)* та назофарингеального аспірату *(дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* замість мікроскопії мокротиння/ культурального дослідження *(наполеглива рекомендація)*.	
Використання Xpert MTB/RIF для діагностики позалегеневого ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей 1. Xpert MTB/RIF слід використовувати на відміну від звичайної мікроскопії мокротиння та культурального дослідження в якості первинного діагностичного тесту на зразках СМР у пацієнтів з підозрою на туберкульозний менінгіт *(наполеглива рекомендація*	*Використання Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra як первинних тестів у дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ* 1. У дорослих і дітей з ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт слід застосовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra у зразках СМР *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF, низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert Ultra)*.	1. Підвищено якість доказових даних щодо точності тесту при використанні Xpert MTB/RIF у зразках СМР в якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт. 2. Висока якість доказових даних щодо точності тесту при використанні Xpert Ultra у зразках СМР в

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативний зв'язок. Оновлення 2020 р.[10]	Зміни
щодо термінової швидкої діагностики, дуже низька якість доказових даних). 2. Xpert MTB/RIF можна використовувати в якості замісного тесту у звичайній практиці (зокрема замість звичайної мікроскопії мокротиння, культурального дослідження чи гістопатології) для тестування конкретних зразків, взятих не з дихальних шляхів (лімфатичні вузли та інші тканини) у пацієнтів з підозрою на позалегеневий ТБ *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.	2. У дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту для виявлення позалегеневого ТБ можна використовувати Xpert MTB/RIF у зразках аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини, синовіальної рідини або сечі *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту у зразках плевральної рідини; низька якість доказових даних у зразках аспірату лімфатичних вузлів, перитонеальної рідини, синовіальної рідини, сечі; дуже низька якість доказових даних у зразках перикардіальної рідини, біопсії лімфатичних вузлів)*. 3. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту можна використовувати Xpert Ultra у зразках аспірату та біопсії лімфатичних вузлів *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*. 4. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ для виявлення резистентності до рифампіцину слід застосовувати Xpert MTB/RIF або	якості первинного діагностичного тесту на туберкульозний менінгіт. 3. Використання Xpert MTB/RIF в якості первинного діагностичного тесту для виявлення відповідної форми позалегеневого ТБ у зразках аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини, синовіальної рідини або сечі. 4. Використання Xpert Ultra в якості первинного діагностичного тесту для виявлення відповідної форми позалегеневого ТБ у зразках аспірату

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативний зв'язок. Оновлення 2020 р.[10]	Зміни
	Xpert Ultra замість культурального дослідження або ТМЧ *(наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF, низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert Ultra)*. 5. У дорослих та дітей з позитивним ВІЛ-статусом та ознаками і симптомами дисемінованого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на дисемінований ТБ можна використовувати Xpert MTB/RIF на зразках крові *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)*.	лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів. 5. Використання Xpert Ultra для виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ. 6. Використання Xpert MTB/RIF у зразках крові для діагностики дисемінованого ТБ.
	Повторне тестування з використанням Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra у дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ 1. У дорослих осіб з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають позитивний результат первинного тесту Xpert Ultra, повторне тестування з використанням тесту Xpert Ultra проводити не можна *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)*.	1. Не рекомендовано повторне проведення Xpert Ultra у дорослих з позитивним результатом первинного тестування з використанням Xpert Ultra. 2. Не рекомендовано повторне застосування Xpert MTB/RIF у дітей в умовах низького рівня

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативний зв'язок. Оновлення 2020 р.[10]	Зміни
	2. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах із ймовірною наявністю захворювання до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом Xpert MTB/RIF при первинному тестуванні повторне тестування з використанням Xpert MTB/RIF на зразках мокротиння, шлункової рідини, назофарингеального аспірату чи калу не проводять *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у зразках мокротиння і дуже низька для інших видів зразків)*. 3. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах із ймовірною наявністю захворювання до проведення тесту 5% або більше та негативним результатом Xpert MTB/RIF при первинному тестуванні можна використовувати повторне тестування з використанням тесту Xpert MTB/RIF (загалом два тести) на зразках мокротиння, шлункового аспірату, назофарингеального аспірату чи калу *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у зразках мокротиння і дуже низька для інших видів зразків)*. 4. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах із ймовірною наявністю захворювання до проведення тесту нижче 5% та негативним	поширеності захворювання. 3. В умовах високого рівня поширеності захворювання рекомендовано повторне застосування у дітей Xpert MTB/RIF у зразках мокротиння, шлункового аспірату, назофарингеального аспірату та калу. 4. В умовах як низького, так і високого рівня поширеності захворювання рекомендовано повторне застосування у дітей Xpert Ultra у зразках мокротиння та назофарингеального аспірату.

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативний зв'язок. Оновлення 2020 р.[10]	Зміни
	результатом Xpert Ultra при первинному тестуванні повторне тестування з використанням Xpert Ultra у зразках мокротиння або назофарингеального аспірату застосовувати не можна *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)*. 5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах із ймовірною наявністю захворювання до проведення тесту 5% або більше та негативним результатом Xpert Ultra при першому тестуванні можна проводити одне повторне тестування з використанням Xpert Ultra (загалом два тести) у зразках мокротиння та назофарингеального аспірату *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)*.	
	Використання Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів на легеневий ТБ серед загальної популяції дорослих з ознаками і симптомами ТБ та/або патологією на рентгенограмі органів грудної клітки 1. Серед загальної популяції дорослих з ознаками і симптомами ТБ та/або патологією легень на рентгенограмі органів грудної клітки в якості первинного тесту для виявлення легеневого ТБ	Умовна рекомендація щодо використання Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra при індивідуальному веденні випадків осіб з патологією на рентгенограмі органів грудної клітки (але це не стосується досліджень

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативний зв'язок. Оновлення 2020 р.[10]	Зміни
	можна використовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra замість культурального дослідження *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF та помірна якість доказових даних для Xpert Ultra)*. 2. Серед загальної популяції дорослих з позитивним результатом скринінгу симптомів на ТБ та/або патологією легень на рентгенограмі органів грудної клітки в якості первинного тесту для виявлення легеневого ТБ можна використовувати лише один тест Xpert Ultra *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)*.	щодо оцінювання рівня захворюваності).
	Використання Truenat MTB, MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx у дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ 1. У дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на ТБ можна використовувати Truenat MTB або MTB Plus замість мікроскопії мокротиння/культурального дослідження *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)*.	1. В якості первинного тесту на ТБ рекомендовано проведення новіших молекулярних тестів Truenat MTB та MTB Plus. 2. Використання нового молекулярного тесту Truenat MTB-RIF Dx рекомендовано в якості первинного тесту для виявлення резистентності до рифампіцину в осіб з

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	**Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативний зв'язок. Оновлення 2020 р.[10]**	**Зміни**
	2. У дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають позитивний результат Truenat MTB або MTB Plus, в якості первинного тесту для виявлення резистентності до рифампіцину можна використовувати Truenat MTB-RIF Dx *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)*.	позитивним результатом Truenat MTB або MTB Plus.

2.2 Автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот (ТАНК) помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду.

З розвитком та впровадженням у країнах нових технологій швидке виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину стає все більш доступним. Однак з'явилося також відносно високий тягар туберкульозу, резистентного до ізоніазиду, сприйнятливого до рифампіцину, який часто не діагностується. Оціночна поширеність резистентного до ізоніазиду, сприйнятливого до рифампіцину туберкульозу в світі становить 13,1% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 9,9–16,9%) нових випадків та 17,4% (95% ДІ: 0,5-54,0%) раніше пролікованих випадків.

На ринку з'явився новий клас технологій, який потенціально може усунути цю прогалину. Декілька виробників розробили автоматизовані ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду на високопродуктивних платформах для використання в лабораторіях. Тести, що належать до цього класу, дозволяють проводити тестування швидше та з меншими складнощами, ніж фенотипні тести медикаментозної чутливості та LPA. Їхня перевага полягає в тому, що після етапу підготовки зразка вони значною мірою автоматизовані. Автоматизовані ТАНК помірної складності можуть використовуватися як початкові тести для виявлення туберкульозу та резистентності до обох протитуберкульозних препаратів першого ряду одночасно (рифампіцину та ізоніазиду). Вони забезпечують можливість швидкого надання точних результатів (що важливо для пацієнтів) та ефективності тестування, коли щодня потрібно проводити великі обсяги тестів (що важливо для програм). Отже, ці технології підходять для регіонів з високою щільністю населення та впровадженою системою транспортування зразків для проведення швидких тестів.

Рекомендація
2.18 У людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення легеневого туберкульозу, а також резистентності до рифампіцину та ізоніазиду, можуть використовуватися автоматизовані ТАНК помірної складності у зразках з дихальних шляхів, замість проведення культурального дослідження та фенотипних ТМЧ. *(Умовна рекомендація, середня якість доказових даних щодо діагностичної точності)*

Для цієї рекомендації слід врахувати кілька підгруп:

- Рекомендація базується на даних діагностичної точності у зразках з дихальних шляхів дорослих з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу.

- Рекомендація стосується людей, які живуть з ВІЛ (дослідження включали різну частку таких осіб); результати аналізу зразків з негативним мазком були переглянуті, але вони були доступні лише для виявлення туберкульозу, а не резистентності до рифампіцину та ізоніазиду, а дані, стратифіковані за ВІЛ-статусом, були недоступні.
- Рекомендація що стосується підлітків та дітей, виведена на основі узагальнення даних дорослих; підвищена частота невизначених результатів може бути виявлена при олігобацилярному туберкульозі у дітей.
- Огляд не враховував екстраполяцію результату для використання у людей із позалегеневим туберкульозом та тестування інших ніж мокротиння зразків, оскільки дані про діагностичну точність технології для цих зразків були обмежені.

Описи тестів

Тест *Abbott Molecular* об'єднує два ТАНК для виявлення туберкульозу: один для виявлення мікобактерій туберкульозу (*Mtb*) (тест RealTime MTB), другий – для виявлення резистентності як до рифампіцину, так і до ізоніазиду (RealTime MTB RIF/INH). Виявлення туберкульозу проводиться на основі генетичного елемента IS6110 та pab-гена. Тест на резистентність до рифампіцину та ізоніазиду використовує вісім зондів з міткою барвником для виявлення варіантів на ділянці, що визначає резистентність до рифампіцину (RRDR) гена *rpoB*, та чотири зонди для виявлення резистентності до ізоніазиду, з двома зондами для кожного з генів katG та *inhA*. Компанія заявляє про поріг виявлення о 17 КУО/мл для аналізу MTB RealTime та 60 КУО/мл для тесту RealTime RIF/INH. Тест проводиться на платформі m2000, m2000sp для автоматичної екстракції ДНК та m2000rt для ПЛР у реальному часі.

Рисунок 2.3. Обладнання Abbott: (а) система m2000sp RealTime і (б) комплект реактивів RealTime MTB Amplification

Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Abbott Molecular», © 2021. Усі права захищені.

Becton Dickinson (BD) пропонує мультиплексовану ПЛР у реальному часі (BD MAX ™ MDR-TB) ТАНК для виявлення МБТ та резистентності як до рифампіцину, так і до ізоніазиду. Тест проводиться на платформі, яка

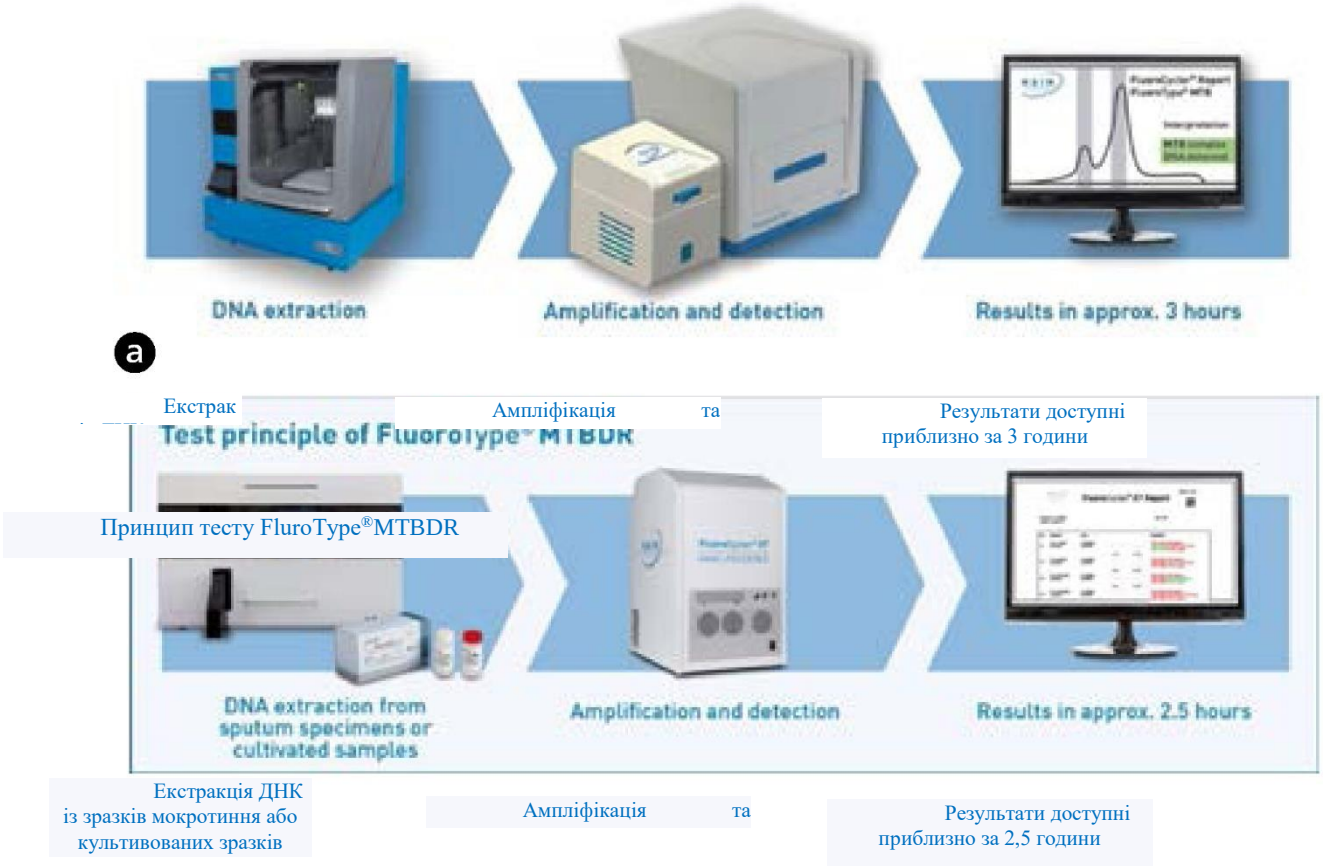
використовує 5-колірне визначення. Для виявлення МБТ цей тест проводиться на основі багатокопійних геномних елементів IS6110 та IS1081, а також однокопійної геномної мішені. Тест виявлення резистентності до рифампіцину спрямований на кодони RRDR 507–533 номенклатури Escherichia coli (номенклатура 426–452 МБТ) гена rpoB; тест виявлення резистентності до ізоніазиду тест грунтується на визначенні як на промоторної області inhA, і кодон 315i гена katG. Поріг визначення, про який повідомила компанія, становить 0,5 КУО/мл для виявлення МБТ та 6 КУО/мл для виявлення резистентності. Тест виконується на платформі BD MAX з автоматичною екстракцією ДНК та проведенням ПЛР у реальному часі.

Рисунок 2.4. Обладнання Becton Dickinson: (a) система BD MAX™ та (b) картриджі BD MAX PCR

Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Becton Dickinson», © 2021. Усі права захищені.

Компанія «Bruker-Hain Diagnostics» пропонує два ТАНК у режимі реального часу: FluoroType® MTB, призначений для виявлення МБТ, і FluoroType MTBDR, призначений для виявлення МБТ та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду. Ці платформи повністю незалежні від платформ MTBDR GenoType. Тест MTBDR типу FluoroType використовує асиметричну надлишкову ПЛР та зонди з/без освітлення. Гени-мішені представлені генами *rpoB* для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину, а також промотором *inhA* та геном *katG* для виявлення резистентності до ізоніазиду. Поріг, про який повідомила компанія, становить 15 КУО/мл для тесту FluoroType MTB та 20 КУО/мл для тесту FluoroType MTBDR. Для екстракції ДНК вручну (FluoroLyse) та в автоматизованому режимі (GenoXtract) доступні варіанти. Платформи, що використовуються для ампліфікації та виявлення, – це FluoroCycler® для аналізу MTB та FluoroCycler XT для аналізу MTBDR.

Рисунок 2.5. Принципи тесту (a) MTB FluoroType® та (b) MTBDR® FluoroType®



Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Bruker-Hain Diagnostics», © 2021. Усі права захищені.

Компанія «Roche Diagnostics» (Roche) пропонує два ТАНК: cobas®MTB для виявлення МБТ, а також cobas® MTB-RIF/INH для виявлення медикаментозної резистентності (до рифампіцину та ізоніазиду) *(14)*. Тест cobas MTB виявляє як 16S рибосомну РНК (рРНК), так і гени esx як гени-мішені для виявлення МБТ. Поріг, про який повідомила компанія для цього тесту, становив 7,6–8,8 КУО/мл. Резистентність до рифампіцину визначається R за ділянкою RDR, а резистентність до ізоніазиду – із використанням ділянки промотору *inhA* та гена *katG*. Тести проводяться із використанням систем cobas 6800/8800, з автоматичною екстракцією ДНК та проведенням ПЛР у реальному часі.

Рисунок 2.6. Обладнання Roche (a) система cobas® 6800 або 8800 та (b) контрольний набір cobas® MTB Positive

Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Roche Diagnostics», © 2021. Усі права захищені.

Таблиця 2.20. Геномні регіони мікобактерій, на які спрямовані різні тести для виявлення туберкульозу, включені в оцінку

Тест	Мішень у комплексі МБТ	Мультикопія
Abbott RealTime MTB	*Pab*, IS*6110*	Так
BD MAX™ МЛС-ТБ	IS*6110*, IS*1081*	Так
Hain FluoroType® MTBDR	*rpoB*	Ні
Roche cobas® MTB	16S рРНК, *esxJ, esxK, esxM, esxP, esxW*	Ні; 6 однокопійних

У класі помірної складності автоматизований тест – це тест, що пропонує (а) автоматизовану екстракцію ДНК, (б) автоматизовану підготовку ПЛР та (в) автоматизовану інтерпретацію результатів, без кроків піпетування або лише з одним кроком піпетування між етапами (а) та (с). Ці автоматизовані тести можуть вимагати початкового етапу обробки зразка вручну, перш ніж досліджуваний матеріал буде внесений у пробірку для обробки зразків. Дослідження за допомогою тестів помірної складності вимагає наявності медичних лабораторій з впровадженими заходами біобезпеки та спеціальним обладнанням; виконання тестів також потребує добре навченого, кваліфікованого та професійного персоналу лабораторії для проведення досліджень та необхідного обслуговування обладнання.

Коментар Робочої Групи:

З грудня 2021 року Україна розпочне повномасштабне використання картриджів GeneXpert/XDR. Використання зазначених тестів не потребує додаткового навчання лабораторного персоналу, вони є простими у використанні. Також, на відміну від тестів Abbott RealTime MTB, BD MAX™ МЛС-ТБ Hain FluoroType® MTBDR, Roche cobas® MTB, картриджі

GeneXpert/XDR, дозволяють визначати резистентність до протитуберкульозних другого ряду.

З огляду на зазначене, закупівля та впровадження тестів Abbott RealTime MTB, BD MAX™ МЛС-ТБ Hain FluoroType® MTBDR, Roche cobas® MTB не має доцільності для України.

Обґрунтування та доказові дані

У рамках Глобальної програми контролю за туберкульозом ВООЗ ініціювала оновлення настанов та запровадила систематичний огляд використання автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду у людей із ознаками та симптомами туберкульозу

Запитання PICO 1

Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності у зразках з дихальних шляхів людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення легеневого туберкульозу, та які їхні переваги порівняно з культуральним дослідженням?

Разом 13 852 зразків, що використовувались у 29 дослідженнях, стали джерелом даних для оцінки виявлення туберкульозу у результаті проведення 5 індексних тестів. З цих 29 досліджень 12 було проведено із використанням тесту Abbott RealTime MTB, шість – за методом MTB FluoroType, чотири – за методом MTBDR типу FluoroType, п’ять – із використанням тесту BD MAX і два – із використанням тесту cobas MTB. Референтним стандартом для кожного з цих досліджень для виявлення туберкульозу була культура мікобактерій.

З 29 досліджень 16 (55%) мали високий або невизначений ризик похибки, оскільки в них тестувались зразки перед включенням у дослідження, відбір проводився за досяжністю або не повідомлялось про метод відбору учасників. Таким чином, дані були знижені на один рівень через ризик похибки. В цілому достовірність даних була визнана помірною для чутливості та високою для специфічності.

Загальна чутливість у цих 29 дослідженнях коливалась від 79% до 100%, а специфічність – від 60% до 100%. Об’єднана чутливість становила 93,0% (95% ДІ: 90,9–94,7%), а об’єднана специфічність – 97,7% (95% ДІ: 95,6-98,8%).

Запитання PICO 2

Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності у зразках з дихальних шляхів у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення резистентності до рифампіцину, та які їхні переваги порівняно з фТМЧ на основі культури?

Разом 2874 зразків, що використовувались у 18 дослідженнях для тестування на резистентність рифампіцину з використанням автоматизованих ТАНК. З цих 18 досліджень 9 було проведено із використанням тесту Abbott RealTime RIF/INH, три – за методом FluoroType MTBDR, чотири – за методом BD MAX і два – із використанням тесту cobas RIF/INH. Референтним стандартом для кожного з цих досліджень, метою яких було виявлення резистентності, був фТМЧ з використанням комплексного стандарту з фТМЧ та результатами секвенування.

Вісім (44%) з 18 досліджень мали високий або невизначений ризик похибки, оскільки не повідомлялось про метод відбору учасників або випробовувались зразки до включення до дослідження.

Загальна чутливість щодо резистентності до рифампіцину у цих 18 дослідженнях коливалась від 88% до 100%, а специфічність – від 98% до 100%. Об'єднана чутливість становила 96,7% (95% ДІ: 93,1-98,4%), а об'єднана специфічність – 98,9% (95% ДІ: 97,5-99,5%).

За можливості, при визначенні резистентності до рифампіцину були отримані результати секвенування (генотипний ТМЧ, гТМЧ) та було розроблено комплексний референтний стандарт, який поєднував результати фТМЧ та гТМЧ. Для діагностики резистентності до рифампіцину точність автоматизованих ТАНК помірної складності була подібною для фМЧ та комплексного референтного стандарту.

Запитання PICO 3

Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК помірної складності у зразках з дихальних шляхів у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу для виявлення резистентності до ізоніазиду, та які їхні переваги порівняно з фТМЧ на основі культури?

Всього 1758 зразків, що використовувались у 18 дослідженнях надали дані для тестування на резистентність до ізоніазиду з використанням автоматизованих NAAT. З цих 18 досліджень 9 було проведено із використанням тесту Abbott RealTime RIF/INH, три – за методом FluoroType MTBDR, чотири – за методом BD MAX і два – із використанням тесту cobas MTB-RIF/INH. Референтним стандартом для кожного з цих досліджень, метою яких було виявлення резистентності, був фТМЧ та комплексний референтний стандарт з фТМЧ та результатами секвенування.

Вісім (44%) з 18 досліджень мали високий або невизначений ризик похибки, оскільки не повідомлялося про вибір учасників або включалися вже протестовані зразки.

Аналіз співвідношення «витрати/ефективність»

У цьому розділі дається відповідь на наступне додаткове питання:

Якими є порівняльні витрати, доступність та співвідношення «витрати/ефективність» щодо впровадження тестів автоматизованих ТАНК помірної складності?

Було проведено систематичний огляд, зосереджений на економічних оцінках автоматизованих ТАНК помірної складності. Було проведено систематичний огляд, зосереджений на економічних оцінках автоматизованих ТАНК помірної складності. В чотирьох онлайн-базах даних (Embase, Medline, Web of Science та Scopus) було проведено пошук нових досліджень, опублікованих з 1 січня 2010 року по 17 вересня 2020 року. Для додаткових досліджень було переглянуто цитати зі всіх статей, вказівок та оглядів, що відповідають необхідним критеріям. Також було встановлено зв'язок з експертами, а також виробниками тестів з метою виявлення будь-яких додаткових неопублікованих досліджень.

Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних даних та подальшому розумінні витрат, співвідношення «витрати/ефективність» та доступності автоматизованих ТАНК помірної складності.

Кілька комерційно доступних тестів були включені в якості прийнятних тестів до категорії автоматизованих ТАНК помірної складності; однак жодних опублікованих досліджень, в яких би оцінювались витрати чи співвідношення «витрати/ефективність» будь-якого з цих тестів, виявлено не було. Було виявлено одне неопубліковане дослідження, яке порівнювало наявні дані щодо двох технологій із класу автоматизованих ТАНК помірної складності, а дані цього дослідження описано нижче.

Неопубліковані дані Фонду інноваційної нової діагностики (FIND) були надані шляхом прямого опитування. У цьому дослідженні, що було направлено лише на визначення співвідношення «витрати/ефективність», досліджувався час на дослідження та лабораторне навантаження, а також потреба в інгредієнтах на всіх етапах для оцінки вартості одиничного випробування для двох обраних технологій[11]. Дослідження часу та руху проводилися в референс-лабораторії Південно-Африканської Республіки. Було зроблено кілька важливих спрощувальних припущень, які можуть обмежити узагальнення результатів; наприклад, 50% лабораторних операцій, спрямовані на виявлення туберкульозу, мінімальна щоденна пропускна здатність о 24 зразки або еквівалент одного запуску тесту BD MAX (24 тестування/запуск), витрати на устаткування, що становлять 100 000 доларів

[11] Дані надано H Sohn і W Stevens, FIND (неопубліковані)

США для обох платформ, 5% щорічна вартість утримання та стандартна ставка знижки 3% та 10 років очікуваного терміну корисного використання.

Додаткові пошуки у літературі, проведені для отримання економічних даних за допомогою подібних платформ для діагностики інших захворювань, виявили три додаткові дослідження, що стосувалися ВІЛ та гепатиту С з обмеженими даними про вартість: один, що використовує ВІЛ Abbott RealTime, і два – для виявлення ВГС. Дані були обмежені інформацією про вартість за одиницю тестового набору і не додали даних про витрати для тестових наборів, які розглядаються в цьому огляді.

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?

Доступні витрати на одиничне тестування для двох автоматизованих ТАНК помірної складності становили від 18,52 дол. США (13,79–40,70 дол. США) до 15,37 дол. США (9,61–37,40 дол. США), при цьому в одному дослідженні повідомляється про нижчі витрати на комплект тестування та вищі операційні витрати, пов'язані з часом обробки результатів лабораторією. Витрати на обладнання були вагомими факторами зміни вартості і будуть змінюватися в залежності від мереж та операцій, що проводяться лабораторіями. Якщо обладнання можна оптимально розмістити або ущільнити для забезпечення великого обсягу тестування, вартість одного тесту можна звести до мінімуму.

В однофакторному аналізі чутливості щорічні обсяги тестування коливалися від менш ніж 5000 тестів на рік до понад 25 000 тестів на рік. Вартість одного тесту значною мірою залежала від обсягу тестування, якщо на рік проводилося менше 5000 тестів; однак витрати на одиничні тести починають стабілізуватися, коли тестування досягає цифри 5000–10000 на рік і вище 10000 на рік, а оцінка вартості одиниці була достовірною. Якщо обладнання можна ущільнити та використовувати на максимальну потужність, вартість кожного тесту можна звести до мінімуму.

Яка якість доказових даних про потреби у ресурсах (витрати)?

Дані про вартість тесту не були опубліковані, проте передбачали накладні витрати, обладнання, утримання будівель, персонал та витратні матеріали; однак повна оцінка якості дослідження була неможлива. Вартість тесту буде змінюватися залежно від обсягу тестування та лабораторних операцій. Існує обмежена кількість даних для оцінки важливої мінливості між центрами, країнами та підходами до впровадження.

Співвідношення «витрати/ефективність» втручання сприяє втручанню або порівнянню?

Не було виявлено жодних досліджень, в яких би оцінювалось співвідношення «витрати/ефективність» для будь-якого з автоматизованих ТАНК помірної складності, а екстраполяція була недоречною з огляду на відмінності в стандартах медичної допомоги, каскадах догляду та пов'язаних з цим

витратах, операційних умовах, обсязі тестування та точності діагностики. Рекомендації щодо впровадження (наприклад, кваліфікаційні тести, лабораторна мережа та здатність програми швидко розпочинати лікування), швидше за все, вплинуть на вартість одного тестування та співвідношення «витрати/ефективність». Необхідне економічне моделювання для різних умов, щоб зрозуміти діапазон профілів співвідношення «витрати/ефективність» автоматизованих ТАНК помірної складності та його можливі зміни за різних операційних критеріїв.

Перспективи тестування

У цьому розділі даються відповіді на наступні запитання про погляди та перспективи, представлені ключовими інформаторами, на використання автоматизованих ТАНК помірної складності:

- Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?
- Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров'я?
- Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?
- Чи можливо реалізувати втручання?

Для впровадження технологій важливі погляди користувачів на цінність, доцільність, зручність використання та прийнятність таких діагностичних технологій. Якщо не враховувати інтереси персоналу лабораторії, клініцистів, пацієнтів та персоналу програми контролю за туберкульозом, може виникнути ризик того, що технології будуть недоступними для тих, для кого вони призначені.

З точки зору перспектив, було здійснено дві дії:

- З липня по листопад 2020 року було проведено систематичний огляд даних оцінки користувачів та досвіду роботи з ТАНК для виявлення туберкульозу та резистентності до протитуберкульозних препаратів (автоматизовані аналізи помірної та низької складності та аналізи високої складності на основі гібридизації).
- Всього в Індії, Молдови та Південної Африки з жовтня по листопад 2020 року було проведено 14 напівструктурованих опитувань клініцистів, керівників програм, працівників лабораторій та захисників інтересів пацієнтів.

Висновки цих заходів обговорюватимуться нижче.

Систематичний огляд

Всього було визначено 27 досліджень, які відповідали критеріям включення, з яких 21 було відібрано для включення в аналіз. Усі вибіркові дослідження були опубліковані у період з 2012 до 2020 року. З 21 включених досліджень 18 проводились у країнах з високим тягарем туберкульозу: шість

в Індії, чотири у Південній Африці, по два у Кенії та Уганді та по одному у Бразилії, Камбоджі, М'янмі та В'єтнамі. Одне дослідження включало проекти дев'яти країни (Бангладеш, Камбоджа, Демократична Республіка Конго, Кенія, Малаві, Молдова, Мозамбік, Непал та Пакистан). Крім того, було одне дослідження, яке проводилося в Есватіні, одне – в Монголії та одне – в Непалі. Усі дослідження вивчали тест Xpert MTB/RIF, за винятком одного, яке вивчало тест Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra).

Опитування

Метою опитування було зрозуміти досвід використання учасниками різних технологій (тобто ТАНК для виявлення туберкульозу та резистентності до протитуберкульозних препаратів) та їхній загальний досвід діагностики туберкульозу. Три країни – Індія, Молдова та ПАР – були відібрані на основі того, що вони є у списку 30 країн з високим тягарем МЛС-ТБ ВООЗ, а також того, що індексні тести були певною мірою використані в контексті досліджень у цих країнах. Через короткий термін учасники обирались цілеспрямовано та з ними проводилася робота у зручний для них спосіб через особисті контакти та колег.

Було відзначено кілька важливих обмежень цього підходу. Було опитано лише кілька учасників з кожної країни. Через використання Zoom, Skype або телефону для опитувань не вдалося триангулювати дані опитувань з іншими даними, зазвичай зібраними за допомогою етнографічних підходів (наприклад, багаторазове опитування та неофіційні бесіди на одному об'єкті, спостереження чи відвідування центрів). Крім того, лише деякі учасники мали особистий досвід роботи з одним або всіма індексними тестами; ці учасники частіше використовували їх у дослідницьких умовах, а не для звичайної практики.

Висновки огляду та опитування

Нижче наведені основні висновки систематичного огляду та опитування. Якщо є інформація щодо огляду, надається рівень достовірності у синтезі якісних даних (СЯД); якщо інформацію отримано з опитувань, вказується «опитування».

Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?

- Пацієнти в умовах з високим тягарем ТБ отримують такі переваги:

– встановлення точного діагнозу та завершення діагностики (нарешті поінформованість щодо питання: «що зі мною не так»);

– уникнення діагностичних затримок, які посилюють наявні фінансові труднощі та емоційні та фізичні страждання, а також викликають у пацієнтів почуття провини за зараження інших (особливо дітей);

– отримання інформації про заклади, до яких вони можуть звернутися;

– зменшення витрат, пов’язаних з діагностикою (наприклад, подорожі, неможливість працювати), як важливих результатів діагностики.

СЯД: помірна достовірність

• Автоматизовані ТАНК помірної складності відповідають вимогам та перевагам клініцистів та лабораторного персоналу, оскільки вони:

– швидші, ніж фТМЧ на основі посіву (подібно до тестів LPA або тесті на основі картриджів);

– мають перевагу через автоматизацію (на відміну від LPA);

– надають додаткову клінічно значущу інформацію про медикаментозну резистентність, таку як висока або низька резистентність (на відміну від існуючого картриджа Xpert MTB/RIF).

Опитування

Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров’я?

• Різні фактори – наприклад, тривалі затримки з діагностикою, недостатнє використання можливостей діагностики, відсутність засобів діагностики туберкульозу на нижчих рівнях та занадто багато обмежень щодо відповідності вимогам – перешкоджають доступу до оперативного та точного обстеження та лікування, особливо для вразливих груп.

СЯД: висока достовірність

• Персонал та керівники висловили стурбованість з приводу:

– сталості фінансування та обслуговування;

– складного конфлікту інтересів між донорами та виконавцями; та

– стратегічного та справедливого використання ресурсів, що негативно впливає на створення рівного доступу до діагностики на основі картриджів.

СЯД: висока достовірність

• Доступ до чіткої та зрозумілої інформації для пацієнтів щодо доступності діагностики туберкульозу та інтерпретації результатів є життєво важливою складовою рівності, а відсутність такого доступу є серйозним бар’єром для пацієнтів.

Опитування

• Нові варіанти лікування повинні узгоджуватися з новою діагностикою. Важливо покращити доступ до лікування на основі нової діагностики та покращити доступ до діагностики для нових варіантів лікування.

Опитування

• Швидкість, з якою змінюються настанови ВООЗ, відрізняється від швидкості, з якою багато національних програм можуть реалізувати такі настанови. Це означає різний доступ до нової діагностики та лікування туберкульозу:

– між країнами (тобто між тими, які можуть і тими, які не можуть швидко відреагувати на швидко мінливі підходи до діагностики туберкульозу); та

– у межах країн (тобто між пацієнтами, які можуть і не можуть отримати доступ до приватної системи охорони здоров'я, яка краще обладнана для швидкого впровадження нової діагностики та політик).

Опитування

• Існує ризик, що визначені проблеми з використанням ТАНК для виявлення туберкульозу та МЛС-ТБ та накопичені затримки знизять цінність інновацій, визначену користувачами, що врешті-решт призведе до недостатнього використання. Є також перешкоди для доступу до швидкого та точного обстеження і лікування, особливо для вразливих груп.

СЯД: висока достовірність

Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?

• Пацієнти можуть неохоче проходити тести на туберкульоз або МЛС-ТБ з наступних причин:

– стигма, пов'язана з МЛС-ТБ або перервою у лікуванні в минулому;

– страх побічних ефектів;

– нездатність до усвідомлення симптомів;

– неможливість виділення мокротиння; та

– питання вартості, відстані та поїздок, пов'язані з відвідуваннями клініки (часто повторними).

СЯД: висока достовірність

• Медичні працівники можуть неохоче проводити тести на туберкульоз або МЛС-ТБ з наступних причин:

– стигма, пов'язана з туберкульозом, та наслідки для пацієнтів;

– побоювання захворіти на туберкульоз;

– побоювання перед керівниками, пов'язані зі зміною діагнозу у пацієнтів, які вже проходять лікування туберкульозу, щодо неправильної діагностики;

– побоювання виникнення побічних ефектів через прийом лікарських засобів у дітей; та

– усвідомлення громадськістю проявів захворювань у дітей.

СЯД: висока достовірність

• Щодо прийнятності автоматизованих ТАНК помірної складності:

– автоматизація цього класу технологій з урахуванням великого навантаження на персонал лабораторії, покращує їхню прийнятність;

– з точки зору фізичного розміру платформи та того, як вона вписується в лабораторний простір та робочий процес, менший розмір може бути більшим прийнятним; і

– кількість зразків, запущених у системі, є прийнятною за умови, що платформа розміщена у лабораторії, яка отримує достатнє навантаження зразків для запуску системи.

Опитування

Чи реалістична реалізація втручань?

• Проблеми реалістичності використання технологій постають унаслідок накопичення діагностичних затримок або їхнього недостатнього використання (або обох випадків) на кожному етапі процесу, головним чином через такі фактори системи охорони здоров'я, як:

– недотримання алгоритмів тестування, запізнення з тестуванням на туберкульоз або МЛС-ТБ, емпіричне лікування, хибнонегативні результати через збій технологій, велика кількість зразків та нестача персоналу, неправильне або тривале транспортування зразків та погана якість зразків, помилки або затримка у повідомленні результатів, затримки у плануванні контрольних відвідувань та виклику пацієнтів, а також непослідовний запис результатів;

– відсутність достатніх ресурсів та обслуговування (тобто відсутність запасів; ненадійна логістика; брак фінансування, електроенергії, місця, кондиціонерів повітря та контейнерів для мокротиння; запилення навколишнього середовища; і затримка або відсутність можливості ремонту у закладі);

– неефективні або нечіткі робочі процеси та потоки пацієнтів (наприклад, неефективні організаційні процеси, погані зв'язки між провайдерами та невизначені механізми подальших дій та перенаправлення пацієнтів); та

– відсутність національних механізмів впровадження на основі даних з включенням усіх зацікавлених сторін.

СЯД: висока достовірність

• Впровадження ТАНК помірної складності також ускладнюється наступними факторами:

– можливість додання апаратури у фізичний простір лабораторії (з урахуванням розмірів столів та ваги платформи) та рух зразків;

– проблеми функціонування системи транспортування зразків, що погіршує якість зразків; та

– необхідність забезпечення лікарям та персоналу лабораторії часу для ефективної комунікації щодо результатів діагностики, якщо платформа є централізованою, розташування лабораторії в центральному районі для прийому належної кількості зразків задля доцільності запуску апаратури.

Опитування

• Впровадження нової діагностики повинно супроводжуватися навчанням лікарів, що допоможе їм інтерпретувати результати нових молекулярних тестів та зрозуміти, як цю інформацію можна використовувати для вчасного прийняття належних рішень з ведення пацієнтів. У минулому, з впровадженням тестів Xpert MTB/RIF, це становило проблеми

СЯД: висока достовірність та опитування

• Впровадження нової діагностики має супроводжуватися дотриманням настанов та алгоритмів, які допомагають у комунікації лікарів та лабораторій між собою, щоб вони могли обговорювати суперечливі результати та інтерпретувати лабораторні результати в контексті наявності лікарських засобів, анамнезу пацієнта та відповіді пацієнта на поточний режим лікування.

Опитування

Рекомендації щодо впровадження

Фактори, які слід враховувати при впровадженні автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду:

• локальні алгоритми тестування повинні засновуватися на місцевих епідеміологічних даних щодо поширеності резистентності, адже передтестова ймовірність позитивного результату важлива для клінічної інтерпретації результатів випробувань;

• вартість тестування змінюється залежно від таких параметрів, як кількість зразків у партії та час, який витрачає персонал; тому слід проводити економічну оцінку у кожному контексті окремо;

• тести низької, помірної та високої складності демонструють послідовне збільшення потреб щодо технічної компетентності (кваліфікації та навичок) та часу, який витрачає персонал, що впливає на планування та складання бюджету;

• при виборі медичного закладу слід враховувати наявність, а також своєчасність послуг місцевих служб підтримки та технічного обслуговування;

• акредитація лабораторії та відповідність надійній системі управління якістю (зокрема відповідний контроль якості) мають важливе значення для постійної досконалості та довіри до послуг;

- необхідне навчання як лабораторного, так і клінічного персоналу для забезпечення ефективного надання послуг та впровадження результатів тестування у клінічну практику;
- підтримка якості зв'язку і передачі результатів, які є визначальними для підвищення ефективності надання послуг та скорочення часу до початку лікування;
- автоматизовані ТАНК помірної складності вже можуть програмно використовуватися для інших захворювань, наприклад, виявлення SARS-CoV2, ВІЛ та резистентності до антимікробних препаратів (АМП), що потенційно може полегшити впровадження тестування на туберкульоз платформах для спільного використання;
- для впровадження автоматизованих ТАНК помірної складності потрібні лабораторії з необхідною інфраструктурою, простором та ефективними системами транспортування зразків;
- незважаючи на автоматизацію тестів, потрібен добре навчений кваліфікований персонал для проведення досліджень та виконання комплексу вимог до технічного обслуговування; і
- впровадження цих тестів повинне залежати від контексту; зокрема, слід враховувати проблеми доступу, особливо у віддалених районах, де менш централізовані технології, рекомендовані ВООЗ, можуть бути більш доцільними.

2.3. Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM)

Застосування тестів на виявлення антигену ліпоарабіноманану (LAM) у сечі є потенційно можливим у місцях лікування ТБ. Наявні на сьогодні тести сечі LAM не мають оптимальної чутливості, і тому їх не можна використовувати в якості загальних діагностичних тестів на ТБ. Проте, на відміну від традиційних методів діагностики, вони мають покращену чутливість до діагностики ТБ в осіб з коінфекцією ВІЛ. Також було виявлено ще більшу чутливість тесту у пацієнтів з низькою кількістю клітин CD4. На сьогодні тест-смужки для проведення LF-LAM Alere Determine TB LAM Ag (ВША), *далі* – AlereLAM, – це єдиний комерційно доступний тест сечі LAM, який потенційно можна використовувати для виявлення ТБ у пацієнтів з прогресуючою імуносупресією через наявність ВІЛ-інфекції, сприяючи ранньому початку лікування ТБ.

Рекомендації

В умовах стаціонару

2.21. В умовах стаціонару ВООЗ наполегливо рекомендовано використання LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих осіб, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом:

1) з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо ефективності втручання)*;
2) з прогресуючою ВІЛ-інфекцією[12] або у важко хворих[13] *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо ефективності втручання)* [1][14];
3) незалежно від ознак та симптомів ТБ з кількістю клітин CD4 менше 200 клітин/мм^3 *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо ефективності втручання)* [2].

В амбулаторних умовах

2.22. ВООЗ рекомендовано використання LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом:
1) з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) або важко хворих *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)* [3];
2) незалежно від ознак та симптомів ТБ з кількістю клітин CD4 менше 100 клітин/мм^3 *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* [4].

В амбулаторних умовах

2.23. ВООЗ рекомендовано використання LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом:
1) без оцінювання симптомів ТБ *(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* [5];
2) без симптомів ТБ та невизначеною кількістю клітин CD4, або без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 понад 200 клітин/мм^3 *(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* [6];
3) без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100–200 клітин/мм^3 *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)* [7].

Примітки

1. Розглянуті дані та рекомендації стосуються тільки використання AlereLAM, оскільки інші тестування на основі LAM не було належним чином перевірено або їх використовували поза межами досліджень. Будь-який новий

[12]У дорослих, підлітків та дітей віком від 5 років «прогресуючу ВІЛ-інфекцію» визначають при кількості клітин CD4 менше 200 клітин/мм³ або клінічній стадії ВІЛ 3 або 4 за класифікацією ВООЗ при взятті на облік. Усі діти віком до 5 років з ВІЛ-інфекцією повинні вважатися такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію, при зверненні по медичну допомогу.
[13]Статус «важко хворийтяжкохворий» визначають на основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв, температура тіла понад 39°C, частота серцевих скорочень понад 120/хв та неможливість ходити без сторонньої допомоги.
[14]Цифри у квадратних дужках вказують номер відповідної таблиці «прийняття рішень на основі доказових даних» (EtD) у Вебдодатку 3.

або незапатентований тест на основі LAM має пройти належну валідацію в умовах цільового використання.

2. Усі пацієнти з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які можуть виділити мокротиння, повинні надати як мінімум один зразок мокротиння для проведення тесту Xpert®MTB/RIF (Ultra) в якості первинного діагностичного дослідження. Також це відноситься до дітей та підлітків, що живуть з ВІЛ, якщо вони можуть надати зразок мокротиння.

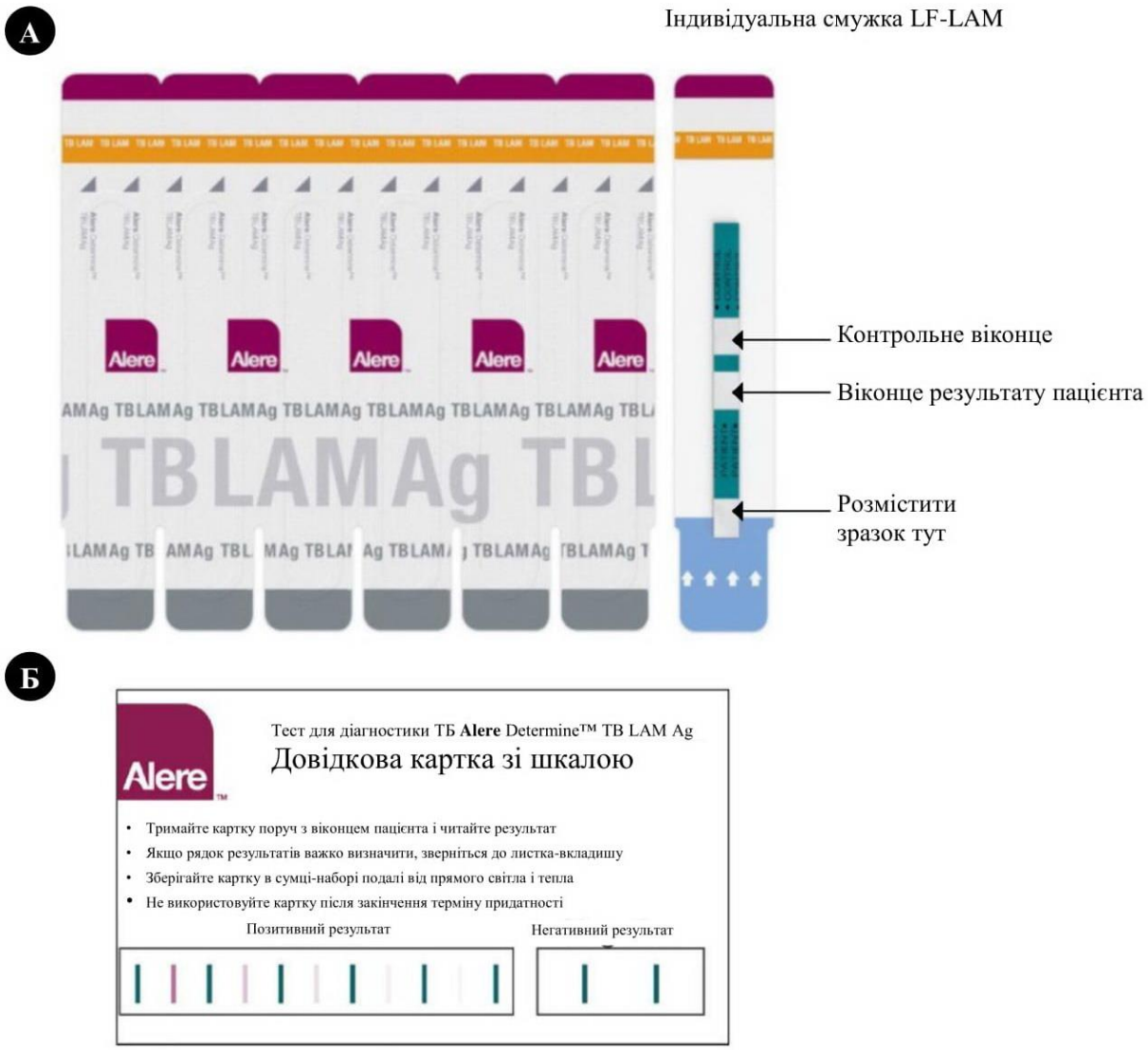
3. Ці рекомендації стосуються також підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, на основі узагальнення даних щодо дорослих, враховуючи дуже обмежену кількість даних для цих груп населення.

4. LF-LAM слід використовувати як доповнення до клінічного обстеження у поєднанні з проведенням інших тестувань; його не слід використовувати як основне або відбіркове тестування.

Опис тестів

Тест сечі LF-LAM AlereLAM – це комерційно доступний тест для діагностики активної форми ТБ в умовах стаціонару. AlereLAM – це імуноаналіз із захопленням антигену або антитіла, який виявляє антиген LAM у сечі, LAM – ліпополісахарид, присутній у клітинних стінках мікобактерій, який звільняється від метаболічно активних або дегенеруючих бактеріальних клітин під час захворювання на ТБ.

AlereLAM виконують вручну: наносять 60 мкл сечі на тест-смужку (білий тампон, позначений символами стрілок на 2.7А) та витримують за кімнатної температури протягом 25 хвилин. Потім смужку оглядають візуально, 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 у прикладі на Рисунку 2.7).



Copyright© (2019). Відтворено з дозволу Abbott Inc. (*див.* https://www.alere.com/en/home/product-details/determine-tb-lam.html).

Рисунок 2.7. Тест Alere Determine TB LAM Ag (AlereLAM): (А) індивідуальна тест-смужка та (Б) контрольна картка, що додається до тест-смужки для «оцінювання за шкалою» результату тесту та визначення позитивного статусу

AlereLAM слід розглядати як діагностичний тест, який можна використовувати у поєднанні з існуючими тестами для діагностики ВІЛ-асоційованого ТБ.

Обґрунтування та доказові дані

В ході оновлення рекомендацій щодо використання тесту AlereLAM ВООЗ було замовлено проведення систематичного огляду для узагальнення даних наявної наукової літератури щодо його точності для діагностики ТБ у ЛЖВ.

У вставці 2.4 наведено запитання PICO, які було розроблено для створення основи пошуку, виявлення та аналізу даних.

Запитання PICO

1. Яка точність результату тесту LF-LAM для діагностики ТБ в усіх дорослих та дітей з позитивним ВІЛ-статусом та ознаками і симптомами ТБ?

- в умовах стаціонару (дорослі, підлітки та діти старшого віку);
- в амбулаторних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку);
- у будь-яких умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку);
- в умовах стаціонару (діти віком <5 років);
- в амбулаторних умовах (діти віком <5 років);
- у будь-яких умовах (діти віком <5 років).

2. Яка точність результату тесту LF-LAM для діагностики ТБ в усіх дорослих та дітей з позитивним ВІЛ-статусом незалежно від наявності ознак та симптомів ТБ?

- в умовах стаціонару (дорослі, підлітки та діти старшого віку);
- в амбулаторних умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку);
- у будь-яких умовах (дорослі, підлітки та діти старшого віку);
- в умовах стаціонару (діти віком <5 років);
- в амбулаторних умовах (діти віком <5 років);
- у будь-яких умовах (діти віком <5 років).

3. Яка точність результату тесту LF-LAM для діагностики ТБ у дорослих з прогресуючою ВІЛ-інфекцією незалежно від наявності ознак та симптомів ТБ?

- в умовах стаціонару з кількістю клітин CD4<200;
- в амбулаторних умовах з кількістю клітин CD4<200;
- у будь-яких умовах з кількістю клітин CD4<200;
- в умовах стаціонару з кількістю клітин CD4<100;
- в амбулаторних умовах з кількістю клітин CD4<100;
- у будь-яких умовах з кількістю клітин CD4<100.

4. Чи може використання LF-LAM у дорослих з позитивним ВІЛ-статусом сприяти зниженню рівня смертності, пов’язаної з прогресуючою ВІЛ-інфекцією?

- у будь-яких умовах;
- в умовах стаціонару;
- в амбулаторних умовах;
- в осіб з кількістю клітин CD4<200;
- в умовах стаціонару з кількістю клітин CD4<200;
- в амбулаторних умовах з кількістю клітин CD4<200;
- в осіб з кількістю клітин CD4<100;
- в умовах стаціонару з кількістю клітин CD4<100;
- в амбулаторних умовах з кількістю клітин CD4<100.

5. Додаткові запитання:

- Якими є порівняльні витрати, доступність та економічна ефективність впровадження LF-LAM (AlereLAM проти FujiLAM) на основі огляду опублікованих даних та оцінювання?
- Чи існує ризик порушення принципу рівності в отриманні медичних послуг внаслідок впровадження LF-LAM (AlereLAM порівняно до FujiLAM) на основі огляду опублікованих даних та оцінювання?
- Чи існує ризик порушення прав людини внаслідок впровадження LF-LAM на основі огляду опублікованих даних та результатів порівняльного аналізу двох доступних тестів LF-LAM (AlereLAM та FujiLAM)?

В ході проведення огляду було виявлено 15 публікацій з даними досліджень, в яких оцінювали точність AlereLAM при застосуванні у дорослих. Потім було включено дані ще дев'ятьох нових досліджень, виявлених після первинних оглядів ВООЗ та Cochrane у 2015 та 2016 рр. відповідно. Всі дослідження, включені до систематичного огляду, проводили у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ. Про позитивні результати застосування AlereLAM повідомляли відповідно до оновлених рекомендацій виробника щодо інтерпретації результатів (класифікація за шкалою від 1 до 4 залежно від інтенсивності смуги). Усі тестування було проведено відповідно до МРС.

До 15 включених досліджень увійшли 6814 осіб, з яких 1761 (26%) мали ТБ. У ході восьми досліджень оцінювали точність тесту AlereLAM для діагностики ТБ в учасників з ознаками та симптомами ТБ; у цих дослідженнях брали участь 3449 осіб, з них 1277 (37%) хворіли на ТБ. У семи дослідженнях оцінювали точність тесту AlereLAM для діагностики учасників з наявністю або відсутністю ознак та симптомів ТБ при реєстрації; у цих дослідженнях взяли участь 3365 осіб, з яких 439 (13%) мали ТБ.

Усі дослідження проводили у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ, з низьким або середнім рівнем доходу. Дослідження мали суттєві відмінності за такими характеристиками: досліджувана популяція («дослідження серед учасників з симптомами» та «дослідження серед учасників без визначення симптомів»), умови (стаціонарні та амбулаторні), середня кількість клітин CD4, поширеність ТБ, включення та виключення учасників залежно від можливості виділення ними мокротиння, а також включення пацієнтів на основі їх обстеження щодо можливої наявності легеневого ТБ або/та позалегеневого ТБ.

За даними більшості досліджень, було отримано дійсний результат AlereLAM при першій спробі проведення всіх тестувань. Невизначені результати тесту (<1%) було зареєстровано тільки у трьох дослідженнях.

Підсумок результатів

Діагностична точність AlereLAM щодо виявлення ТБ у дорослих з позитивним ВІЛ-статусом, які мають ознаки та симптоми ТБ:

- *в умовах стаціонару:* чутливість – 52% (40–64%)[15], специфічність – 87% (78–93%);
- *в амбулаторних умовах:* чутливість – 29% (17–47%), специфічність – 96% (91–99%);
- *у будь-яких умовах:* чутливість – 42% (31–55%), специфічність – 91% (85–95%).

Діагностична точність AlereLAM щодо виявлення ТБ у дорослих з позитивним ВІЛ-статусом незалежно від наявності ознак та симптомів ТБ:

- *в умовах стаціонару:* чутливість – 62% (41–83%), специфічність – 84% (48–96%);
- *в амбулаторних умовах:* чутливість – 31% (18–47%), специфічність – 95% (87–99%);
- *у будь-яких умовах:* чутливість – 35% (22–50%), специфічність – 95% (89–98%).

Діагностична точність AlereLAM (обмежена кількість даних) щодо виявлення ТБ у дорослих з прогресуючою ВІЛ-інфекцією незалежно від наявності ознак та симптомів ТБ:

- *в умовах стаціонару* (кількість клітин CD4≤200): чутливість – 64% (35–87%), специфічність – 82% (67–93%) (дані одного дослідження);
- *в амбулаторних умовах* (кількість клітин CD4≤200): чутливість – 21% (8–48%), специфічність – 96% (89–99%);
- *у будь-яких умовах* (кількість клітин CD4≤200): чутливість – 26% (9–56%), специфічність – 96% (87–98%);
- *в умовах стаціонару* (кількість клітин CD4≤100): чутливість – 57% (33–79%), специфічність – 90% (69–97%);
- *в амбулаторних умовах* (кількість клітин CD4≤100): чутливість – 40% (20–64%), специфічність – 87% (68–94%);
- *у будь-яких умовах* (кількість клітин CD4≤100): чутливість – 47% (30–64%), специфічність – 90% (77–96%).

Діагностична точність AlereLAM (обмежена кількість даних) щодо виявлення ТБ у дітей з позитивним ВІЛ-статусом:

- *у будь-яких умовах* (за даними окремих досліджень):
  - чутливість – 42% (15–72%), специфічність – 94% (73–100%) (одне дослідження, проведене в амбулаторних умовах);
  - чутливість – 56% (21–86%), специфічність – 95% (90–98%) (одне дослідження, проведене в умовах стаціонару);
  - чутливість – 43% (23–66%), специфічність – 80% (69–88%) (одне дослідження, проведене як в умовах стаціонару, так і в амбулаторних умовах).

Використання AlereLAM для зниження показників смертності, пов’язаної з ВІЛ (два рандомізовані дослідження):

- об’єднаний коефіцієнт ризику смертності становив 0,85 (0,76–0,94);
- показник абсолютного ефекту був менше на 35 летальних випадків на

[15]Цифри в дужках – 95% ДІ.

1000 (від 14 до 55 менше) (запитання PICO 4).

У таблиці 2.26 наведено загальні показники чутливості та специфічності при використанні AlereLAM порівняно до МРС із розподілом за популяцією дослідження, діагностикою ТБ серед «учасників з симптомами» та «учасників без визначення симптомів».

Таблиця 2.21. Загальні показники чутливості та специфічності при використанні AlereLAM для діагностики ТБ залежно від досліджуваної популяції

Тип дослідження	Учасники з симптомами				Учасники без визначення симптомів			
	Дослідження (всього учасників)	Учасники з ТБ	Загальна чутливість (95% ДІ)	Загальна специфічність (95% ДІ)	Дослідження (всього учасників)	Учасники з ТБ	Загальна чутливість (95% ДІ)	Загальна специфічність (95% ДІ)
Загальна точність	8 досліджень (3449)	1277 (37%)	42% (31–55%)	91% (85–95%)	7 досліджень (3365)	432 (13%)	35% (22–50%)	95% (89–98%)
В умовах								
стаціонару	6 досліджень (2253)	868 (39%)	52% (40–64%)	87% (78–93%)	3 дослідження (537)	159 (30%)	62% (41–83%)	84% (48–96%)
амбулаторії	4 дослідження (1196)	409 (34%)	29% (17–47%)	96% (91–99%)	6 досліджень (2828)	273 (10%)	31% (18–47%)	95% (87–99%)
За кількістю клітин CD4								
CD4>200	3 дослідження (738)	163 (22%)	16% (8–31%)	94% (81–97%)	1 дослідження[a] (156)	11 (7%)	Не застосовується	Не застосовується
CD4<200	4 дослідження (1825)	722 (40%)	45% (31–61%)	89% (77–94%)	2 дослідження (706)	82 (12%)	26% (9–56%)	96% (87–98%)

CD4>100	4 дослідження (1519)	425 (28%)	17% (10–27%)	95% (89–98%)	4 дослідження (952)	115 (12%)	20% (10–35%)	98% (95–99%)
CD4<100	4 дослідження (1239)	512 (41%)	54% (38–69%)	88% (77–94%)	3 дослідження (417)	130 (31%)	47% (40–64%)	90% (77–96%)
CD4 101–200	4 дослідження (586)	210 (36%)	24% (14–38%)	90% (77–96%)	1 дослідження[б] (103)	13 (13%)	Не застосовується	Не застосовується
За кількістю клітин CD4 та умов проведення								
CD4≤200 в умовах стаціонару	2 дослідження (1009)	348 (34%)	54% (34–73%)	80% (58–91%)	1 дослідження[в] (54)	14 (26%)	Не застосовується	Не застосовується
CD4≤100 в умовах стаціонару	2 дослідження (734)	270 (37%)	61% (40–78%)	81% (61–91%)	2 дослідження (200)	84 (42%)	57% (33–79%)	90% (69–97%)
CD4 101–200 в умовах стаціонару	2 дослідження (275)	78 (28%)	32% (16–57%)	81% (55–92%)	1 дослідження[г] (9)	4 (44%)	Не застосовується	Не застосовується
CD4≤200 в амбулаторних умовах	1 дослідження[д]	97 (39%)	Не застосовується	Не застосовується	2 дослідження (652)	68 (10%)	21% (8–48%)	96% (89–99%)

	(249)							
CD4≤100 в амбулаторних умовах	1 дослідженн я[е] (121)	48 (40%)	Не застосовуєть ся	Не застосовуєть ся	2 дослідження (217)	46 (21%)	40% (20–64%)	87% (68–94%)
CD4 101–200 в амбулаторних умовах	1 дослідженн я[ж] (128)	51 (40%)	Не застосовуєть ся	Не застосовуєть ся	1 дослідження[з] (94)	9 (10%)	Не застосовуєть ся	Не застосовуєть ся

Примітка. [а]Чутливість 27% (6–61%); специфічність 99% (96–100%).
[б]Чутливість 38% (14–68%); специфічність 99% (94–100%).
[в]Чутливість 64% (35–87%); специфічність 82% (67–93%).
[г]Чутливість 75% (19–99%); специфічність 100% (48–100%).
[д]Чутливість 24% (16–33%); специфічність 94% (89–97%).
[е]Чутливість 30% (18–46%); специфічність 93% (85–98%).
[ж]Чутливість 18% (8–31%); специфічність 95% (87–99%).
[з]Чутливість 22% (3–60%); специфічність 99% (94–100%).

Аналіз економічної ефективності

Доказові дані щодо економічної ефективності та розширення впровадження LF-LAM є обмеженими. За даними проведених досліджень, використання тесту LF-LAM може бути економічно ефективним у популяції дорослих ЛЖВ у країнах Африки (особливо серед госпіталізованих пацієнтів).

Перспективи тестування

Для якісного дослідження перспектив користувачів протягом лютого та березня 2019 р. було проведено 15 частково структурованих інтерв'ю з клініцистами, медсестрами, співробітниками програм, працівниками лабораторій і захисниками прав пацієнтів у Кенії, Південно-Африканській Республіці та Уганді. За результатами цього опитування було відзначено, що LF-LAM чітко відповідає потребам, а його впровадження має важливе значення для популяції, в якій важко діагностувати ТБ. Відповідно до глобального дискурсу щодо LF-LAM, учасники цього дослідження зазвичай розглядали LF-LAM як простий у використанні швидкий тест, який не потребує значного обслуговування та наявності обладнання, а головне – для його проведення необхідно зібрати не мокротиння, а зразок сечі, що є простішим та безпечнішим. Проте, визначені переваги щодо типу зразка, швидкість проведення тестування, зручність для користувача, вартість та вимоги до технічного обслуговування також можуть створювати проблеми залежно від конкретної ситуації та умов, в яких використовують тест. Так само, вимоги до інфраструктури є мінімальними, проте завжди існує ризик вичерпання запасів, відсутності місткостей для сечі та закінчення терміну зберігання. Нарешті, хоча передбачений час виконання становить всього 25 хвилин, у багатьох випадках лікування не починають до наступного дня.

Загалом, результати якісного дослідження свідчать про те, що користь переважає ризики, особливо враховуючи відсутність належної діагностичної альтернативи для даної групи пацієнтів. Проте важливо звернути увагу на те, які методи діагностики впроваджено у практику. Попри те, що технологія швидша, простіша у використанні та дешевша за наявні методи діагностики, вона не обов'язково виявиться більш успішною у впровадженні.

Таблиця 2.22. Підсумковий огляд змін у настанові 2015 р. та оновленій настанові 2019 р.

Використання ліпоарабіноманановогo тесту бокового зсуву для скринінгу та діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення 2015 р.[16]	**Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення 2019 р.**[17]	**Зміни**
LF-LAM можна використовувати в умовах стаціонарну для діагностики ТБ у дорослих пацієнтів з позитивним ВІЛ-статусом, ознаками і симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) та кількістю клітин CD4≤100 клітин/мм^3 або у пацієнтів з позитивним ВІЛ-статусом, які є важко хворими[а], незалежно від кількості клітин CD4 або з невідомою кількістю клітин CD4 *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*.	**В умовах стаціонару** ВООЗ наполегливо рекомендовано використання LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом: • з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо ефективності проведених заходів)*; • з прогресуючою ВІЛ-інфекцією[б]; • осіб, що є важко хворими *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо ефективності проведених заходів)*; • незалежно від ознак і симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4<200 *(наполеглива рекомендація; помірна якість доказових даних щодо*	Підвищення статусу рекомендації. Покращення якості доказових даних. Розширення сфери застосування рекомендації: • всі симптоматичні або важкохворі пацієнти у стаціонарах незалежно від кількості клітин CD4; • всі пацієнти з прогресуючою ВІЛ-інфекцією у стаціонарах; • пацієнти з/без ознаками і симптомами ТБ та кількістю клітин CD4<200.

[16] *Див.* https://www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv/en/.
[17] *Див.* https://www.who.int/tb/publications/2019/diagnose_tb_hiv/en/.

Використання ліпоарабіноманановогo тесту бокового зсуву для скринінгу та діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення 2015 р.[16]	**Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення 2019 р.**[17]	**Зміни**
	ефективності проведених заходів).	
Ця рекомендація стосується також дорослих пацієнтів з позитивним ВІЛ-статусом, ознаками і симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) з кількістю клітин CD4≤100 клітин/мм^3, або пацієнтів з позитивним ВІЛ-статусом, які є важко хворими, незалежно від кількості клітин CD4 або з невідомою кількістю клітин CD4 на основі узагальнення даних пацієнтів у стаціонарі.	**В амбулаторних умовах** ВООЗ наполегливо рекомендовано використання LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом: • з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого), осіб, що є важко хворими *(умовна рекомендація; низька якість доказових даних щодо точності тесту)*; • незалежно від ознак та симптомів ТБ, з кількістю клітин CD4<100 *(умовна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту)*.	Розширення сфери застосування рекомендації: • всі амбулаторні пацієнти з ознаками і симптомами ТБ або особи, що є важко хворими; • амбулаторні пацієнти з кількістю клітин CD4<100 незалежно від ознак і симптомів ТБ.
За винятком випадків, наведених нижче, у ЛЖВ з низькою кількістю клітин CD4 або осіб, що є важко хворими, LF-LAM не слід використовувати для діагностики ТБ *(наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)*.	**В амбулаторних умовах** ВООЗ не рекомендовано використання LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом: • без оцінювання симптомів ТБ *(наполеглива рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності*	Краще визначення груп пацієнтів для негативної рекомендації проти використання LF-LAM.

Використання ліпоарабіноманановогo тесту бокового зсуву для скринінгу та діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення 2015 р.[16]	Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення 2019 р.[17]	Зміни
	тестування); • без симптомів ТБ та з невідомою кількістю клітин CD4 або без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4≥200 *(наполеглива рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тестування)*; • без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100–200 *(умовна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тестування)*.	
LF-LAM **не слід** використовувати як скринінговий тест на ТБ *(наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)*.	*Див.* наведені вище рекомендації щодо використання LF-LAM в амбулаторних умовах та в умовах стаціонару незалежно від ознак і симптомів ТБ. *Див.* наведені вище рекомендації, в яких ВООЗ не рекомендовано використання LF-LAM у пацієнтів в амбулаторних умовах.	Уточнення рекомендації щодо використання LF-LAM незалежно від ознак та симптомів ТБ: • використання LF-LAM наполегливо рекомендовано у ЛЖВ та осіб з кількістю клітин CD4<200 незалежно від ознак і симптомів; • використання LF-LAM запропоновано

Використання ліпоарабіноманановогo тесту бокового зсуву для скринінгу та діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення 2015 р.[16]	**Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми туберкульозу у людей, які живуть з ВІЛ. Оновлення 2019 р.**[17]	**Зміни**
		в амбулаторних пацієнтів з кількістю клітин CD4<100 незалежно від ознак і симптомів. *Див.* вище для пацієнтів, у яких застосування не рекомендовано.
Ці рекомендації також стосуються дітей з позитивним ВІЛ-статусом та ознаками і симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) на основі узагальнення даних дорослих, враховуючи дуже обмежену кількість даних та занепокоєння щодо низьких показників специфічності тесту LF-LAM у дітей.	Ці рекомендації стосуються також підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, на основі узагальнення даних дорослих, враховуючи обмежену кількість даних для цих груп населення.	

Примітка. [а]Статус «важко хворий» визначають на основі чотирьох ознак небезпеки: частота дихання понад 30/хв, температура тіла понад 39°С, частота серцевих скорочень понад 120/хв та неможливість ходити без сторонньої допомоги.

[б]У дорослих, підлітків та дітей віком від 5 років «прогресуючу ВІЛ-інфекцію» визначають при кількості клітин CD4 менше 200 клітин/мм³ або клінічній стадії ВІЛ 3 або 4 за класифікацією ВООЗ при взятті на облік. Усі діти віком до 5 років з ВІЛ-інфекцією повинні вважатися такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію, при зверненні по медичну допомогу.

2.4. Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної резистентності

Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду

Серед 105 країн, в яких є репрезентативні дані щодо резистентності до фторхінолонів за останні 15 років, частка випадків МЛС/Риф-ТБ з резистентністю до будь-якого фторхінолону, для якого проводилося тестування, становила 20,1% (95% ДІ: 15,5-25,0%). Таким чином, швидке та раннє тестування на виявлення резистентності до фторхінолонів має важливе значення для визначення можливості лікування за цілком пероральною 9-12-місячною стандартизованою скороченою схемою лікування МЛС/Риф-ТБ. Однак існують обмеження для тестування на резистентність до фторхінолонів – це обмежений доступ до сучасних технологій (які часто доступні лише на вищих рівнях системи охорони здоров'я) та низька результативність олігобацилярних зразків.

Автоматизовані ТАНК з низькою складністю – це новий клас діагностики, призначений для використання як контрольний тест у зразках, визнаних як позитивні на наявність комплексу *МБТ*; вони пропонують швидкий ТМЧ у проміжних та периферійних лабораторіях. Перший продукт цього класу одночасно виявляє резистентність до ізоніазиду, фторхінолонів, етіонаміду та амікацину. Результати готові менше ніж за 90 хвилин, що пришвидшує отримання результатів у порівнянні з нинішнім стандартом медичної допомоги, який передбачає LPA та фТМЧ на основі культури.

Додаткове значення тестів зумовлене точним та швидким виявленням резистентності до ізоніазиду, придатне як для виявлення Риф-ТБ, так і туберкульозу, сприйнятливого до рифампіцину; останнє явище часто не діагностується і це сприяє появі значного тягаря хвороби. За оцінками, у всьому світі туберкульоз, сприйнятливий до рифампіцину, зустрічається у 13,1% (95% ДІ: 9,9–16,9%) нових випадків та 17,4% (95% ДІ: 0,5-54,0%) раніше пролікованих пацієнтів. Таким чином, цей тест також можна

використовувати як контрольний тест для доповнення наявних технологій, який тестує тільки на резистентність до рифампіцину, що дозволяє швидко і точно виявити туберкульоз, резистентний до ізоніазиду, сприйнятливий до рифампіцину.

Хоча ці нові технології відмінно виявляють резистентність до обраних препаратів, звичайні фТМЧ на основі культури залишаються важливими для визначення резистентності до інших протитуберкульозних лікарських засобів, зокрема до нових та перепрофільованих ліків, таких як бедаквілін та лінезолід.

Рекомендації
2.19 У людей з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом автоматизовані ТАНК низької складності можуть використовуватися у мокротинні для початкового виявлення резистентності до ізоніазиду та фторхінолонів замість фТМЧ на основі культури.
(Умовна рекомендація, середня якість доказових даних щодо діагностичної точності)
2.20 У людей з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом та резистентністю до рифампіцину автоматизовані ТАНК низької складності можуть використовуватися у мокротинні для початкового виявлення резистентності до етіонаміду замість секвенування ДНК промотора *inhA*.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо діагностичної точності)
2.21 У людей з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом та резистентністю до рифампіцину автоматизовані ТАНК низької складності можуть використовуватися у мокротинні для початкового виявлення резистентності до амікацину замість фТМЧ на основі культури.
(Умовна рекомендація; низька якість доказових даних щодо діагностичної точності)

Урахування підгруп

- рекомендації ґрунтуються на доказових даних щодо діагностичної точності в мокротинні дорослих з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, з або без резистентності до рифампіцину.
- Ці рекомендації екстраполюються на підлітків та дітей на основі узагальнення даних дорослих.
- Рекомендації стосуються ЛЖВ (дослідження включали різну частку таких осіб); дані, стратифіковані за ВІЛ-статусом відсутні.
- Рекомендації екстраполюються на людей із позалегеневим

туберкульозом, і тестування інших ніж мокротиння зразків було визнано доцільним, що впливає на достовірність. ГРН не оцінила точність тестування безпосередньо у інших ніж мокротиння зразках, зокрема у дітей; проте екстраполяція була визнана доцільною, оскільки ВООЗ має рекомендації щодо подібних технологій для використання на інших ніж мокротиння зразках(наприклад, Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra).

• Рекомендації щодо виявлення резистентності до амікацину та етіонаміду актуальні лише для пацієнтів, які мають бактеріологічно підтверджений легеневий туберкульоз та резистентність до рифампіцину.

Опис тесту

Індексними тестами є автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду «Автоматизоване тестування» у категорії низької складності визначається як тестування, коли більшість реактивів додано в одноразовий герметичний контейнер, до якого додається клінічний зразок, і майже всі процеси (наприклад, екстракція ДНК або процедури ПЛР) виконуються в контейнері, прив'язаному до діагностичної платформи. Такі автоматизовані дослідження можуть вимагати початкового етапу обробки зразків вручну перед внесенням матеріалу, що тестується, у картридж. «Низька складність» означає ситуацію, коли не потрібна спеціалізована інфраструктура, пов'язана з біобезпекою; для проведення тесту потрібні лише базові лабораторні навички та обладнання. Тест Xpert MTB/XDR (Xpert MTB/XDR, Cepheid, Sunnyvale, Сполучені Штати Америки [США]) – єдиний індексний тест у цьому огляді. Даних щодо MeltPro® ШЛС-ТБ (MeltPro, Xiamen Zeesan Biotech Co Ltd, Китай), наданих виробником, було недостатньо для того, щоб цей аналіз містився у цьому огляді, а також не було визначено жодних незалежних оцінок MeltPro.

Xpert MTB/XDR виявляє ДНК комплексу МБТ та геномні мутації, пов'язані з резистентністю до ізоніазиду, фторхінолонів, етіонаміду та ін'єкційних препаратів другого ряду (амікацин, канаміцин та капреоміцин) у одному картриджі (див. Таблицю 2.23). Цей огляд не включає гТМЧ для канаміцину та капреоміцину, оскільки ВООЗ наразі не рекомендує ці ін'єкційні препарати другого рядуї для використання у схемах лікування Риф-ТБ або МЛС-ТБ.

Тест Xpert MTB/XDR використовує платформу GeneXpert від Cepheid, подібну до тієї, що використовується тестами Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra. Однак у випадку з тестом Xpert MTB/XDR платформа підсилена за допомогою 10-колірної технології, що відрізняється від шестиколірної технології, що використовується тестами Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra.

В інструкції, яку пропонує виробник, пояснюється, що тест Xpert MTB/XDR

призначений для використання як контрольний тест у зразках (нативне мокротиння або концентровані осади мокротиння), які були виявлені позитивними на наявність комплексу МБТ. Поріг детекції для МБТ, за допомогою тесту Xpert MTB/XDR (136 КУО/мл у нативному мокротинні) подібний до результату тесту Xpert MTB/RIF (112,6 КУО/мл), але є вищим, ніж результат Xpert Ultra (15,6 КУО/мл). В інструкції виробник вказує: «Очікується, що зразки з результатами, в яких виявлено сліди МВТ при використанні тестів Xpert MTB/RIF Ultra, будуть нижчими за поріг виявлення тесту MTB/XDR і тому тести Xpert MTB/XDR не рекомендуються до використання у такому випадку». Як і Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra, Xpert MTB/XDR виявляє як живі, так і мертві бактерії.

Результатами Xpert MTB/ XDR буде «МБТ не виявлено» або «МБТ виявлено». Якщо результатами є «МБТ виявлено», для кожного зразку буде виданий буде результат щодо резистентності: «виявлено» або «не виявлено». Якщо результатами є “ МБТ не виявлено”, “недійсний”, “помилка” або “немає результату”, результати ТМЧ не повідомляються.

Таблиця 2.23. Гени-мішені, пов’язані з лікарськими засобами, регіони кодону та послідовності нуклеотидів, які визначають наявність варіантів, пов’язаних з резистентністю до препаратів, у аналізі Xpert MTB/XDR

Лікарський	Ген-мішень	Регіон кодону	Нуклеотид
Ізоніазид	Промотор *inhA*	Не застосовується	міжгенна ділянка від –1 до –32
	katG	311-319	939-957
	fabG1	199-210	597-630
	міжгенна ділянка *oxyR-ahpC*	Не застосовується	міжгенна ділянка від –5 до –50 (або від –47 до –92[a])
Етіонамід	Промотор *inhA*	Не застосовується	міжгенна ділянка від –1 до –32
Фторхінолони	*gyrA*	87-95	261-285
	gyrB	531–544 (або 493–505[a])	1596-1632
Амікацин, капреоміцин і канаміцин	*rrs*	Не застосовується	1396-1417
Амікацин і канаміцин	промотор *eis*	Не застосовується	міжгенна ділянка від –

			6 до – 42
[a] Система нумерації колонів за Camus et al. (2002) *(36)*.			

Обґрунтування та доказові дані

У рамках Глобальної програми контролю за туберкульозом ВООЗ ініціювала оновлення настанов та запровадила систематичний огляд використання автоматизованих ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду та лікарських засобів другого ряду у людей із ознаками та симптомами туберкульозу.

За інформацією про поточні та неопубліковані дослідження зверталися до дослідників компанії FIND, представників Глобальної програми ВООЗ з туберкульозу, виробника та інших експертів у галузі діагностики туберкульозу. Було переглянуто дані, надіслані у відповідь на публічний заклик ВООЗ.

Резистентність до лікарських засобів порівнювали з фенотипним референтним стандартом (або генотипним референтним стандартом для виявлення резистентності до етіонаміду) , а також комплексним референтним стандартом, який був побудований шляхом об’єднання результатів фТМЧ та гТМЧ в дослідженнях, в яких було проведено обидва.

Якість доказових даних оцінювалася послідовно за допомогою питань PICO і з використанням підходу оцінки рекомендацій GRADE, який дає загальну оцінку якості (або визначеності) доказів та основу для перетворення даних у рекомендації.

Інструмент програмного забезпечення для розробки настанов GRADEpro використовувався для створення резюме таблиць результатів. Якість (достовірність) даних оцінювалась як висока (не знижена), середня (знижена на один рівень), низька (знижена на два рівні) або дуже низька (знижена більш ніж на два рівні) на основі п’яти факторів: ризик похибок, опосередкованості, непослідовності, неточності та інших міркувань. Якість (достовірність) даних була знижена на один рівень, коли було виявлено серйозна проблема, і на два рівні, коли дуже серйозна проблема була виявлена в будь-якому з факторів, що використовуються для оцінки якості даних.

Синтез даних був структурований за заздалегідь заданим списком з чотирьох питань PICO.

Запитання PICO 1
Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого

туберкульозу незалежно від резистентності до рифампіцину для виявлення резистентності до ізоніазиду порівняно з фТМЧ на основі культури?

Три багатонаціональних дослідження, в яких взяли участь 1605 учасників, надали дані для оцінки виявлення резистентності до ізоніазиду. Референтним стандартом для кожного з цих досліджень був фТМЧ на основі культури. Кожен пункт дослідження у багатонаціональних дослідженнях був проаналізований як окреме дослідження.

Було висловлено декілька занепокоєнь щодо опосередкованості у досліджуваних популяціях. По-перше, помірна медіана поширеності резистентності до ізоніазиду у включених дослідженнях становила від 67,2% (діапазон, 26,8 % [Діагностика мультирезистентного туберкульозу в Африці – DIAMA, Бенін] до 93,9% [FIND, Молдова]), що вище, ніж глобальні оцінки резистентності до ізоніазиду. Отже, застосовність до умов з меншою поширеністю резистентності до ізоніазиду залишається певним чином невизначеною. По-друге, існують потенційні відмінності в мутаціях, присутніх у монорезистентних штамах ізоніазиду та штамах МЛС-ТБ; зокрема деякі дослідження свідчать про те, що мутації, виявлені в монорезистентних штамах, більш різноманітні, ніж мутації, виявлені у штамах МЛС-ТБ. По-третє, хоча популяція, обрана для цього питання PICO, визначалась «незалежно від резистентності до рифампіцину», критерії зарахування до дослідження означали, що більшість учасників включених досліджень мали Риф-ТБ. Внаслідок цих занепокоєнь достовірність доказових даних була знижена на один рівень через опосередкованість як з точки зору чутливості та специфічності, так і якості (достовірності) доказових даних, і оцінена як помірна як для чутливості, так і для специфічності.

Чутливість у цих трьох дослідженнях коливалась від 81% до 100%, а специфічність – від 87% до 100%. Об’єднана чутливість становила 94,2% (95% ДІ: 89,3-97,0%), а об’єднана специфічність – 98,0% (95% ДІ: 95,2-99,2%).

Запитання PICO 2
Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу незалежно від резистентності до рифампіцину для виявлення резистентності до фторхінолонів порівняно з фТМЧ на основі культури?

Три багатонаціональних дослідження, в яких взяли участь 1337 учасників, надали дані для оцінки виявлення резистентності до фторхінолонів. Референтним стандартом для кожного з цих досліджень був фТМЧ на основі культури. Кожен пункт дослідження у багатонаціональних дослідженнях був проаналізований як окреме дослідження.

Оцінки специфічності були суперечливими: 84% (FIND, Мумбаї), 91% (FIND, Нью-Делі) і більше 96% в інших дослідженнях. Неоднорідність оцінок специфічності пояснити неможливо. Отже, достовірність доказових даних була знижена на один рівень через невідповідність; якість (достовірність) доказових даних була оцінена як висока за чутливістю та середня за специфічністю.

Чутливість щодо резистентності до фторхінолонів у цих трьох дослідженнях коливалась від 83% до 100%, а специфічність – від 84% до 100%. Об'єднана чутливість становила 93,1% (95% ДІ: 88,0-96,1%), а об'єднана специфічність – 98,3% (95% ДІ: 94,5-99,5%).

Запитання PICO 3
Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у культуральних ізолятах у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу та виявленою резистентністю до рифампіцину для виявлення резистентності до етіонаміду порівняно з генотипним секвенуванням промотору *inhA*?

Одне багатонаціональне дослідження, в якому взяли участь 434 учасники, надало дані для оцінки виявлення резистентності до етіонаміду. Референтним стандартом для цього дослідження було секвенування ДНК промотору *inhA*. Кожен пункт дослідження у багатонаціональному дослідженні був проаналізований як окреме дослідження.

Було визнано, що дослідження має дуже серйозний ризик похибки у частині референтного стандарту, оскільки секвенування не включало всі локуси (тобто промотори *ethA, ethR* та *inhA*), необхідні для правильної класифікації цільових умов за референтним стандартом. На відміну від референтного стандарту, представленого фТМЧ, об'єднана чутливість була значно нижчою і становила 51,7% (95% ДІ: 33,1-69,8%). Отже, достовірність доказових даних була знижена на два рівні щодо ризику похибки як для чутливості, так і специфічності. Крім того, 95% ДІ були широкими як для чутливості, так і для специфічності, що може призвести до різних рішень, залежно від того, які довірчі межі допускаються. Отже, визначеність доказових даних було знижено на один рівень через неточність як для чутливості, так і специфічності; якість (достовірність) доказових даних була оцінена як дуже низька як з точки зору чутливості, так і специфічності.

Чутливість щодо резистентності до етіонамідів у цьому дослідженні коливалась від 78% до 100%, а специфічність – від 97% до 100%. Об'єднана

чутливість становила 98,0% (95% ДІ: 74,2-99,9%), об'єднана специфічність – 99,7% (95% ДІ: 83,5-100,0 %).

Запитання PICO 4
Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого туберкульозу та виявленою резистентністю до рифампіцину для виявлення резистентності до амікацину порівняно з фТМЧ на основі культури?

Одне багатонаціональне дослідження, в якому взяли участь 490 учасники, надало дані для оцінки виявлення резистентності до амікацину. Референтним стандартом для цього дослідження був фТМЧ на основі культури. Кожен пункт дослідження у багатонаціональному дослідженні був проаналізований як окреме дослідження.

95% ДІ для чутливості був широким, що могло призвести до різних рішень щодо істиннопозитивних і хибнонегативних результатів, залежно від того, які довірчі межі допускаються. Крім того, у дослідженні брали участь декілька учасників з резистентністю до амікацину, що зумовило свій внесок у аналіз для чутливості. Отже, визначеність доказових даних було знижено на два рівні через неточність. Загалом, достовірність доказових даних була знижена на два рівні через неточність; якість (достовірність) доказових даних була оцінена як низька за чутливістю та висока за специфічністю.

Чутливість щодо резистентності до амікацину у цьому дослідженні коливалась від 75% до 95%, а специфічність – від 96% до 100%. Об'єднана чутливість становила 86,1% (95% ДІ: 75,0-92,7%), а об'єднана специфічність – 98,9% (95% ДІ: 93,0-99,8%).

Аналіз співвідношення «витрати/ефективність»

У цьому розділі дається відповідь на наступне додаткове питання:

Які порівняльні витрати, доступність та співвідношення «витрати/ефективність» щодо впровадження тестів автоматизованих ТАНК низької складності?

Було проведено систематичний огляд, зосереджений на економічних оцінках автоматизованих ТАНК низької складності. В чотирьох онлайн-базах даних (Embase, Medline, Web of Science та Scopus) було проведено пошук нових досліджень, опублікованих з 1 січня 2010 року по 17 вересня 2020 року. На додачу було переглянуто цитати зі всіх статей, вказівок та оглядів, що відповідають необхідним критеріям. Також було встановлено зв'язок з експертами, а також виробниками тестів з метою виявлення будь-яких додаткових неопублікованих досліджень.

Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних даних та подальшому розумінні витрат, співвідношення «витрати/ефективність» та доступності автоматизованих ТАНК низької складності.

Було ідентифіковано два автоматизованих ТАНК низької складності: MeltPro MTB/RIF (Xiamen Zeesan Biotech Co Ltd, Китай) та тест Xpert MTB/XDR (Cepheid, Саннівейл, США). До цього огляду включено тільки дані щодо тесту Xpert MTB/XDR. Як і у випадку з Xpert MTB/RIF, новий тест XDR може використовуватися для тестування як нативного, так і концентрованого мокротиння. Жодних опублікованих досліджень, які б надавали прямі доказові дані щодо вартості або співвідношення «витрати/ефективність» автоматизованих ТАНК низької складності, виявлено не було.

Завдяки прямій комунікації з виробником Xpert MTB/XDR очікується, що вартість картриджа XDR у країні з низьким та середнім рівнем доходу буде становити 19,80 дол. США на місці виробництва. Додаткові витрати на доставку та митницю будуть покриті країнами або організаціями, що замовляють тести, як це зараз практикується з картриджами Xpert MTB/RIF та Ultra.

Як у випадку з тестами Xpert MTB/RIF та Ultra, витрати на тест-картридж представляють лише одну складову загальних витрат на один тест, які необхідно враховувати. Ще одним важливим фактором є обладнання. Тест Xpert MTB/XDR не працюватиме на наявних шестиколірних модулях і вимагатиме від лабораторій оновлення до 10-кольорових модулів GeneXpert. Для 10-колірної системи будуть запропоновані різні варіанти оновлення з різними цінами в залежності від потреб та наявних ресурсів. Варіанти оновлення включають:

- нову 10-кольорову систему (найдорожчий варіант): від 9420 доларів США за один модуль до 72 350 доларів США за 16 модулів, в тому числі платформу GeneXpert, комп’ютер і сканер;
- новий 10-кольоровий додатковий апарат, що приєднується до наявної системи GeneXpert, вартістю від 6495 доларів США за один модуль до 69 525 доларів США за 16 модулів; та
- перехід наявної системи GeneXpert із шестиколірної на 10-колірну систему шляхом заміни модулів. Комплект 10-кольорових модулів коштує 3860 доларів США.

Додаткові міркування щодо вартості Xpert MTB/XDR включають додаткове тестування або повторне тестування у разі невизначених або недійсних результатів (невизначених, незрозумілих або недійсних). Потенційний тягар вартості від цього, ймовірно, буде змінюватися залежно

від частки невизначених результатів тестування в різних умовах та відповідних протоколів повторного тестування.

Жодних досліджень, які б безпосередньо оцінювали співвідношення «витрати/ефективність» картриджа Xpert MTB/XDR, виявлено не було. Хоча екстраполяція з інших платформ та підходи тестування для визначення витрат може бути доречними, екстраполяція даних щодо співвідношення «витрати/ефективність» з тесту Xpert MTB/RIF (Ultra) або інших ТАНК не рекомендується через відмінності в точності діагностики, витрати, пов'язані з лікуванням ШЛС, та різні каскади лікування та тестування.

Існує декілька факторів, які можуть вплинути на співвідношення «витрати/ефективність» тесту Xpert MTB/XDR; одним з цих факторів є діагностична точність, яка може призвести до зиільшення чи зменшення кількості людей, яким буде поставлено діагноз порівняно зі стандартною практикою (що, у свою чергу, буде змінюватися залежно від місцевого стандарту надання медичної допомоги). Окрім діагностичної точності, пов'язаної з самим тестом, діагностичний алгоритм і місце в ньому тесту Xpert MTB/XDR також має важливі наслідки.

Новий тест Xpert MTB/XDR дає результати менш ніж за 90 хвилин. Тож запровадження цього тесту, швидше за все, призведе до прискорення отримання результату гТМЧ та може покращити співвідношення «витрати/ефективність», підвищивши кількість пацієнтів, які розпочинають лікування, зменшуючи втрати на подальше спостереження та покращуючи виживання. Витрати, пов'язані з лікуванням ШЛС, будуть, ймовірно, важливим чинником встановлення співвідношення «витрати/ефективність» та економічної ефективності, оскільки попередня робота показала, що ці витрати є високими порівняно з діагностичними та іншими витратами на лікування. Зростання кількості пацієнтів зі встановленою ШЛС, які потребують лікування, вимагатиме збільшення загальних ресурсів для лікування цих осіб.

За відсутності досліджень моделювання передачі, відсутня також інформація про довгостроковий вплив використання тестів Xpert MTB/XDR на рівні популяції. Проте, переваги виявлення більшої кількості випадків на більш ранньому етапі можуть призвести до скорочення поточної передачі та потенційної економії коштів у довгостроковій перспективі. Це вимагає ретельного дослідження шляхом моделювання передачі захворювання.

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?

Жодне опубліковане дослідження не надало прямих даних щодо загального обсягу необхідних ресурсів. Вимоги до ресурсів включатимуть закупівлю картриджів (19,8 доларів США за картридж), оновлення наявних платформ до 10-кольорових модулів (оновлення, яке врешті-решт буде

потрібним для всіх платформ Xpert: від 3860 доларів США до >72 350 доларів США) та операційні та програмні витрати, пов'язані з впровадженням нових діагностичних засобів. Вимоги до ресурсів для лікування ШЛС (наприклад, ліків, наявності ліжко-місць у лікувальних закладах та персоналу) також, ймовірно, зростуть зі збільшенням кількості виявлених пацієнтів. Загальні витрати будуть змінюватися в залежності від обсягу тестування та поширеність ШЛС у населення; також вплив на бюджет залежатиме від поточного стандарту надання медичної допомоги та використання відповідних ресурсів.

Яка якість доказових даних про потреби у ресурсах (витрати)?

Прямі витрати, пов'язані з придбанням картриджів та обладнання, надаються виробником; однак кілька важливих пунктів, пов'язаних із використанням ресурсів для впровадження Xpert MTB/XDR, не досліджувались (наприклад, час, що витрачає персонал, накладні та операційні витрати).

Різниця у використанні ресурсів між Xpert MTB/XDR та існуючими підходами буде відрізнятися в залежності від умов з використанням різних фТМЧ та гТМЧ. Залежно від установи, буде проявлятися важлива різниця у витратах на час роботи персоналу та операційних витратах (наприклад, обсязі тестування).

Чи сприяє втручанню або порівнянню співвідношення «витрати/ефективність»?

Жодних досліджень співвідношення «витрати/ефективність» з використанням тесту Xpert MTB/XDR не виявлено. Екстраполяція даних щодо співвідношення «витрати/ефективність» з тесту Xpert MTB/RIF або інших ТАНК не рекомендується через відмінності в точності діагностики, витрати, пов'язані з лікуванням ШЛС, та каскади лікування і тестування.

Перспективи тестування

У цьому розділі даються відповіді на наступне запитання про погляди та перспективи, представлені ключовими інформаторами, на використання автоматизованих ТАНК низької складності:

- Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?
- Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров'я?
- Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?
- Чи можливо реалізувати втручання?

Синтез та аналіз якісних доказових даних щодо перспектив кінцевих користувачів обговорюються вище у розділі “Перспектива користувачів” для автоматизованих ТАНК помірної складності.

Висновки огляду та опитування

Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?

• • Пацієнти в умовах з високим тягарем ТБ отримують такі переваги:

– встановлення точного діагнозу та завершення діагностики (нарешті поінформованість щодо питання: «що зі мною не так»);

– уникнення діагностичних затримок, які посилюють наявні фінансові труднощі та емоційні та фізичні страждання, а також викликають у пацієнтів почуття провини за зараження інших (особливо дітей);

– отримання інформації про заклади, до яких вони можуть звернутися;

– зменшення витрат, пов’язаних з діагностикою (наприклад, подорожі, неможливість працювати), як важливих результатів діагностики.

СЯД: помірна достовірність

• Автоматизовані ТАНК з низькою складністю в порівнянні з наявними тестами або мікроскопією мокротиння оцінені **медичними працівниками** завдяки наступним характеристикам:
  – швидкість і точність результатів;
  – впевненість, що результат стимулюватиме розпочати лікування та мотивувати пацієнтів;
  – різноманітність типів зразків;
  – можливість виявити медикаментозну резистентність раніше або взагалі для якомога більшої кількості лікарських засобів (змінюючи сприйняття лікарем ризику медикаментозної резистентності у дітей), а також, як наслідок, уникнути більш дорогих обстежень або перебування в лікарні.

  СЯД: висока достовірність

  – У порівнянні з іншими доступними методами діагностики картридж має швидший час обробки для ТМЧ до препаратів першого та другого ряду. Медичні працівники цінують більш швидкий час обробки, потенційну здатність провести додатковий контроль зразків від тесту Xpert MTB/RIF до картриджа Xpert MTB/XDR та отримати інформацію про декілька лікарських засобів та високий або низький рівень резистентності одночасно, оскільки це може передбачати більш швидку діагностику та оптимізоване лікування для пацієнтів.

Опитування

- Працівники лабораторій цінують автоматизовані ТАНК низької складності з таких причин:
  - Загалом, тести покращують лабораторну роботу порівняно з мікроскопією мокротиння завдяки простоті використання, ергономіці та біобезпеці.
    СЯД: висока достовірність
  - Ці тести вимагають від користувача мінімальних кроків, а платформа GeneXpert – це вже знайома система, в якій людям буде комфортно працювати та інтерпретувати результати.

Опитування

- Керівники лабораторій цінують той факт, що моніторинг лабораторної роботи та навчання стають простіше, ніж для виконання мікроскопії мокротиння, а також те, що використання автоматизованих ТАНК низької складності полегшує утримання персоналу на робочому місці, оскільки підвищує рівень задоволеності персоналу та є символом прогресу у світі туберкульозу.
  СЯД: низька достовірність

Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров'я?

Вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров'я буде подібним до впливу автоматизованих ТАНК помірної складності.

Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?

Прийнятність для ключових зацікавлених сторін така ж, як прийнятність автоматизованих ТАНК помірної складності.

•Визначені проблеми з використанням ТАНК для виявлення туберкульозу та МЛС-ТБ та накопичені затримки знизять цінність інновацій, визначену користувачами (наприклад, уникнення затримок, зниження витрат, точні результати, інформація про медикаментозну резистентність та полегшення лабораторної роботи), що в врешті-решт призведе до недостатнього використання.

СЯД: висока достовірність

Якщо ці переваги не будуть забезпечені, можна припустити, що користувачі з меншою ймовірністю вважатимуть автоматизовані ТАНК низької складності прийнятними.

Чи є впровадження тестів реалістичним?

- Автоматизовані ТАНК низької складності можуть зменшити навантаження в лабораторії з точки зору зменшення часу роботи персоналу лабораторії. Проте, на основі досвіду роботи з тестами Xpert MTB/RIF (Ultra), впровадження нового класу технологій може збільшити

навантаження на персонал лабораторії, якщо він додасться до існуючої роботи без коригування штатних розкладів або якщо нова технологія не замінить наявні діагностичні тести.

СЯД: помірна достовірність

- Автоматизовані ТАНК низької складності вимагають меншої підготовки користувачів, ніж інші методи ТМЧ (наприклад, LPA та культуральне дослідження), що робить ці тести більш простими для реалізації, ніж методи з більшою кількістю кроків, що вимагаються від користувача, і ті, що вимагають значної додаткової підготовки.

Дослідження в ході опитувань

Впровадження нової діагностики повинно супроводжуватися навчанням лікарів, що допоможе їм інтерпретувати результати нових молекулярних тестів та зрозуміти, як цю інформацію можна використовувати для лікування пацієнтів. У минулому, з впровадженням тестів Xpert MTB/RIF (Ultra), це викликало складнощі і призводило до низького рівня використання тестів.

СЯД: висока достовірність та опитування

Впровадження тестів Xpert MTB/RIF (Ultra) також призвело до надмірної залежності від результатів ТАНК на основі картриджів за рахунок клінічного мислення.

СЯД: помірна достовірність

- Впровадження нової діагностики має також супроводжуватися дотриманням настанов та алгоритмів, які допомагають у комунікації лікарів та лабораторій між собою, наприклад, ці ресурси дають можливість лікарям та працівникам лабораторій обговорювати суперечливі результати та інтерпретувати лабораторні результати в контексті наявності лікарських засобів, анамнезу пацієнта та відповіді на лікування.

Опитування

- Ефективна система для транспортування зразків з механізмами сталого фінансування має вирішальне значення для здійснення, особливо якщо алгоритм вимагає отримання кількох зразків у різний час з різних пунктів збору, як це має місце при лікуванні ЛС-ТБ. Неправильна пробопідготовка може призвести до забруднення і непереконливих результатів молекулярної діагностики. Серед важливих передумов для зменшення забруднення зразків у своїй лабораторії учасники назвали хороші навички персоналу, стандартні операційні процедури та розвинуту лабораторну інфраструктуру.

Опитування

• Проблеми реалістичності використання технологій постають унаслідок накопичення діагностичних затримок або їхнього недостатнього використання (або обох випадків) на кожному етапі процесу, головним чином через такі фактори системи охорони здоров’я, як:

– недотримання алгоритмів тестування, запізнення з тестуванням на туберкульоз або МЛС-ТБ, емпіричне лікування, хибнонегативні результати через збій технологій, велика кількість зразків та нестача персоналу, неправильне або тривале транспортування зразків та погана якість зразків, помилки або затримка у повідомленні результатів, затримки у плануванні контрольних відвідувань та виклику пацієнтів, а також непослідовний запис результатів;
– відсутність достатніх ресурсів та обслуговування (тобто відсутність запасів; ненадійна логістика; брак фінансування, електроенергії, місця, кондиціонерів повітря та контейнерів для мокротиння; запилення навколишнього середовища; і затримка або відсутність можливості ремонту у закладі);
– неефективні або нечіткі робочі процеси та потоки пацієнтів (наприклад, неефективні організаційні процеси, погані зв'язки між провайдерами та невизначені механізми подальших дій та перенаправлення пацієнтів); та
– відсутність національних механізмів впровадження на основі даних з включенням усіх зацікавлених сторін.
– *СЯД: висока достовірність*

• Реалістичність використання автоматизованих ТАНК низької складності може суперечити важливості діагностування ТБ радше ніж ЛС-ТБ на етапі первинної допомоги. Ця ситуація робить ТАНК менш здійсненними як базовий тест, хоча впровадження тестів мало б позитивні наслідки для району або лабораторії середнього рівня.

Рекомендації щодо впровадження

Фактори, які слід враховувати при впровадженні автоматизованих ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду, є такими:

• локальні алгоритми тестування повинні засновуватися на місцевих епідеміологічних даних щодо поширеності резистентності, адже передтестова ймовірність позитивного результату важлива для клінічної інтерпретації результатів випробувань;

• вартість тестування змінюється залежно від таких параметрів, як кількість зразків у партії та час, який витрачає персонал; тому слід проводити економічну оцінку у кожному контексті окремо;

• тести низької, помірної та високої складності демонструють послідовне збільшення потреб щодо технічної компетентності (кваліфікації та навичок) та часу, який витрачає персонал, що впливає на планування та складання бюджету;

• при виборі медичного закладу слід враховувати наявність, а також своєчасність послуг місцевих служб підтримки та технічного обслуговування;

• акредитація лабораторії та відповідність надійній системі управління якістю (зокрема відповідний контроль якості) мають важливе

значення для постійної досконалості та довіри до послуг;

- необхідне навчання як лабораторного, так і клінічного персоналу для забезпечення ефективного надання послуг та впровадження результатів тестування у клінічну практику;
- підтримка якості зв'язку і передачі результатів, є визначальним фактором для підвищення ефективності надання послуг та скорочення часу до початку лікування;
- швидке та раннє тестування на виявлення резистентності до фторхінолонів має важливе значення перед початком лікування за цілком пероральною короткостроковою схемою лікування МЛС-ТБ/Риф-ТБ(тобто 6-9 місяців); це також може стати актуальним (залежно від епідеміологічного контексту), за введення нових коротших схеми лікування чутливого до ліків туберкульозу, які включають фторхінолони;
- ці тести можна використовувати, щоб визначити резистентність до етіонаміду, але не виключати резистентність, оскільки мутації, що надають резистентність до етіонаміду, не обмежуються промоторною областю *inhA*, а також включають в себе *ethA, ethR* та інші гени;
- залишається важливим фТМЧ на основі культури, особливо за високої ймовірності резистентності, якщо автоматизовані ТАНК з низькою складністю не виявляють медикаментозну резистентність; крім того, фТМЧ на основі культури:
  - залишається важливим для визначення резистентності до інших протитуберкульозних лікарських препаратів, зокрема до нових та перепрофільованих ліків, та для моніторингу появи додаткової медикаментозної резистентності;
  - не поширюється на етіонамід, через ненадійність та погану відтворюваність;
- для ін'єкційних препаратів другого ряду ГРН оцінила ефективність виявлення резистентності до лише амікацину тому, що і канаміцин, і капреоміцин більше не рекомендуються для лікування ЛС-ТБ; та
- фТМЧ на основі культури може бути важливим для підтвердження сприйнятливості до амікацину в ситуаціях, коли доцільно використовувати цей лікарський препарат, щоб збалансувати негативні наслідки та користь.

Лінійний зонд-аналіз (тести LPA) першого ряду

У 2008 р. ВООЗ було схвалено використання комерційних LPA для виявлення МБТ і резистентності до рифампіцину та ізоніазиду у позитивних зразках нативного мокротиння (пряме тестування) та у культуральних ізолятах МБТ (непряме тестування). Під час проведення систематичного огляду того часу оцінювали діагностичну точність двох комерційно доступних LPA – тесту INNO-LiPA Rif.TB (Innogenetics, Гент, Бельгія) та GenoType® MTBDR*plus*, версія 1 (*далі* – Hain/версія 1), а отримані дані було представлено до схвалення ВООЗ. Було зареєстровано відмінну точність обох тестів щодо виявлення резистентності до рифампіцину, проте їх

діагностична точність щодо резистентності до ізоніазиду мала нижчу чутливість, незважаючи на високу специфічність. Через недостатню кількість даних щодо стратифікації статусу зразку рекомендацію ВООЗ щодо використання LPA обмежили застосуванням культивованих ізолятів або позитивних зразків мокротиння. Згодом було отримано нові дані щодо використання LPA; було розроблено новіші версії LPA, а саме – Hain GenoType MTBDR*plus*, версія 2 (*далі* – Hain/версія 2); інші виробники вийшли на ринок, зокрема Nipro (Токіо, Японія) із Genoscholar™ NTM+MDRTB II (*далі* – Nipro).

У 2015 р. FIND було проведено оцінювання LPA Nipro та Hain/версія 2 і порівняння з Hain/версія 1. За даними цього дослідження було виявлено еквівалентність результатів застосування цих трьох доступних до продажу тест-систем LPA для виявлення ТБ і резистентності до рифампіцину та ізоніазиду.

Рекомендація

2.22. В осіб з позитивним мазком мокротиння або культивованим ізолятом МБТ можна використовувати комерційні молекулярні LPA в якості первинного тесту замість фТМЧ для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду.
(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту)

Примітки

1. Ці рекомендації стосуються використання LPA для тестування позитивних мазків мокротиння (пряме тестування) та культивованих ізолятів МБТ (непряме тестування) як з легеневих, так і з позалегеневих ділянок.

2. LPA не рекомендовано використовувати для прямого тестування негативних зразків мокротиння.

3. Ці рекомендації стосуються виявлення МБТ та діагностики МЛС-ТБ, але слід зазначити, що точність виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду відрізняється, а отже, і точність встановлення діагнозу МЛС-ТБ загалом знижується.

4. Ці рекомендації не виключають проведення звичайного ТМЧ на основі культурального дослідження, що може знадобитись для виявлення резистентності до інших АМБП та контролю за виникненням додаткової медикаментозної резистентності.

5. Можна використовувати звичайний ТМЧ на основі культурального дослідження для виявлення резистентності до ізоніазиду, якщо за результатами LPA її не виявлено. Це має особливе значення у популяціях з високою ймовірною резистентністю до ізоніазиду.

6. Ці рекомендації стосуються використання LPA у дітей на основі узагальнення даних дорослих осіб.

Опис тестів

LPA – це сімейство тестів на основі ДНК-смужок, за допомогою яких виявляють штам МБТ та визначають профіль медикаментозної резистентності за схемою зв'язування ампліконів (продуктів ампліфікації ДНК) зондами, орієнтованими на наступне: конкретні частини геному МБТ (для виявлення МБТ), найбільш поширені мутації, пов'язані з резистентністю, до агентів першого та другого ряду або відповідна послідовність ДНК вірусу дикого типу (для виявлення резистентності до АМБП).

LPA засновані на технології зворотної гібридизації ДНК-смужок і включають три етапи: виділення ДНК з ізолятів культури *M. Tuberculosis* або безпосередньо зі зразків пацієнта з подальшою мультиплексною ампліфікацією ПЛР, зворотною гібридизацією та візуалізацією зв'язування амплікону (або визначенням його відсутності) із зондами дикого типу і мутації.

Хоча LPA є технічно складнішим за тест Xpert MTB/RIF, за його допомогою можна виявити резистентність до ізоніазиду. Платформи для проведення цього тестування розроблено для референс-лабораторій, тому найбільш застосовним він є у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ. Результати можна отримати за 5 годин.

Деякі з наведених етапів тестування можна автоматизувати, зробивши метод більш швидким і надійним, а також зменшивши ризик інфікування.

Тести Hain/версія 1 та Hain/версія 2 включають зонди *rpoB* для виявлення резистентності до рифампіцину, зонди *katG* – для виявлення мутацій, пов'язаних з високим рівнем резистентності до ізоніазиду, та промоторні зонди *inhA* – для виявлення мутацій, пов'язаних зазвичай з низьким рівнем резистентності до ізоніазиду. Зонди, що використовують для виявлення дикого типу та специфічних мутацій, однакові для обох версій LPA Hain (рисунок 2.8 А).

Аналогічно, аналіз Nipro дозволяє ідентифікувати МБТ та стійкість до рифампіцину та ізоніазиду. Аналіз Nipro також відрізняє *M. avium, M. Intracellulare* та *M. kansasii* від інших нетуберкульозних мікобактерій (рисунок 2.8Б).

Промоторні зонди мутації *rpoB, katG* та *inhA* є подібними у всіх трьох тестах за винятком мутації *katG* S315N, включеної лише до тесту Nipro. Існують деякі незначні відмінності між Hain/версія 1, Hain/версія 2 та Nipro у кодонових областях, охоплених для дикого типу.

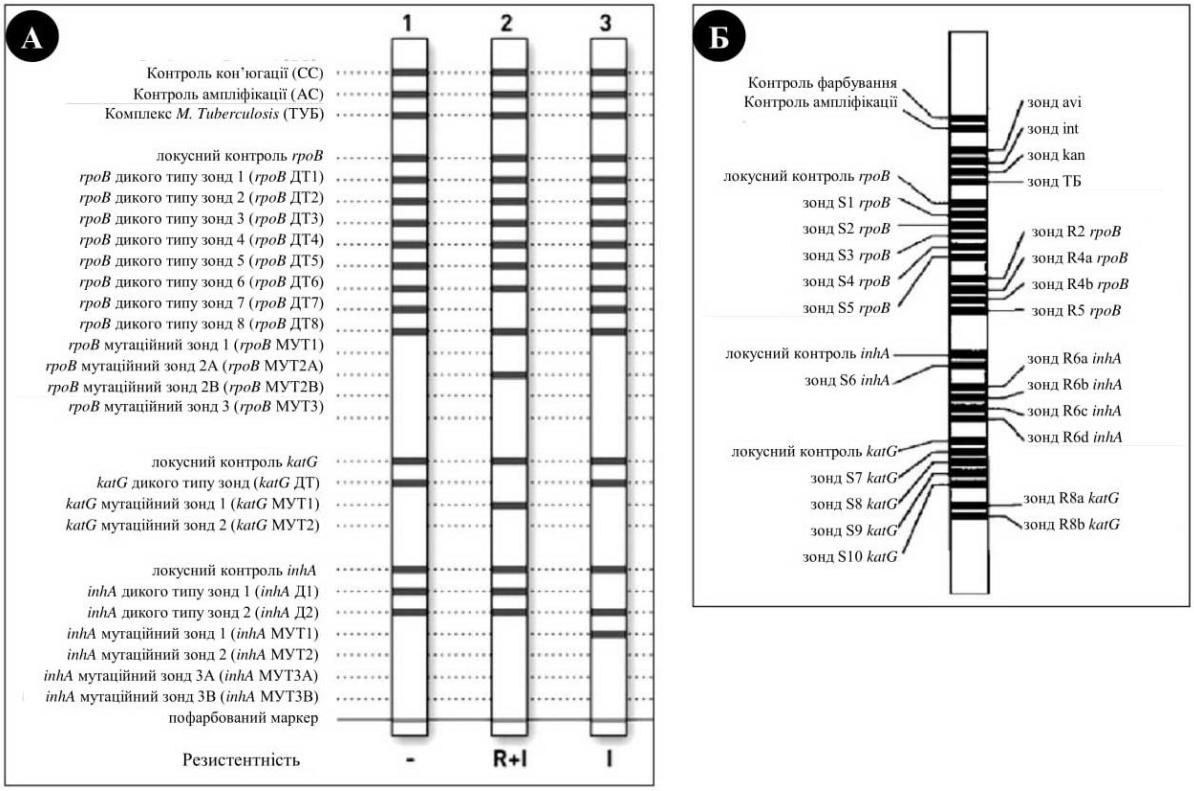


Рисунок 2.8. Приклади показань зчитування смужки LPA: (А) Hain GenoType MTBDRplus версії 1 та версії 2 (Hain Lifescience, Nehren, Німеччина) та (Б) діагностичний набір 2 Nipro NTM+MDRTB (Nipro, Токіо, Японія)

Джерело: надано FIND.

Обґрунтування та доказові дані

У 2015 р. за ініціативою ВООЗ було замовлено оновлення систематичного огляду щодо точності комерційних LPA для виявлення МБТ і резистентності до рифампіцину та ізоніазиду. Всього було виявлено 74 дослідження, що включали 94 унікальні набори даних. З цих 94 наборів даних 83 стосувались оцінювання тесту Hain/версії 1, 5 – тесту Hain/версія 2 та 6 – тесту Nipro. Тільки в одному дослідженні було проведено тестування з порівнянням всіх трьох цільових LPA в однакових умовах на випробуваних клінічних зразках (пряме тестування) та культивованих ізолятах (непряме тестування), і ці дані було включено до шістьох окремих наборів даних. У жодному дослідженні не проводили тестування LPA на зразках та культивованих ізолятах у тих самих пацієнтів, що виключало можливість проведення прямого порівняння.

Після систематичного огляду, проведеного у 2015 р., у березні 2016 р. за рішенням Глобальної програми ВООЗ із боротьби з ТБ було скликано ГРН для проведення оцінювання даних та оновлення рекомендацій 2008 р.

про використання комерційних LPA для виявлення МБТ та резистентності до ізоніазиду та рифампіцину. Запитання PICO наведено нижче.

LPA порівнювали з МРС на основі фТМЧ та СРС на основі результатів генетичного секвенування та результатів фТМЧ. Основним референтним-стандартом, застосовуваним до всіх учасників для всіх тестувань, був фТМЧ. Результати було стратифіковано, по-перше, за чутливістю або стійкістю до рифампіцину та/або ізоніазиду, по-друге, за типом тестування LPA (пряме або непряме тестування).

Запитання PICO

1. Чи слід використовувати LPA для прийняття клінічних рішень щодо застосування рифампіцину у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ?

2. Чи слід використовувати LPA для прийняття клінічних рішень щодо застосування ізоніазиду при прямому тестуванні зразків та непрямому тестуванні культивованих ізолятів у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ?

3. Чи слід використовувати LPA для діагностики МЛС-ТБ у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ?

4. Чи слід застосовувати LPA для діагностики ТБ у пацієнтів з негативним результатом мікроскопії мокротиння та ознаками і симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ?

У декількох дослідженнях було відзначено або чутливість (відсутність істинно негативних і хибнопозитивних результатів), або специфічність (відсутність істинно позитивних і хибнонегативних результатів), але не комбінацію цих факторів. Для з цих досліджень було проведено однофакторний метааналіз із випадковим визначенням чутливості або специфічності окремо для оптимального використання даних. Результати однофакторного аналізу (з використанням всіх досліджень) порівнювали з результатами двофакторного аналізу додаткової вибірки для оцінювання як чутливості, так і специфічності.

Якщо було визначено щонайменше чотири дослідження з показниками тестів, які свідчили лише про чутливість або специфічність, для одного сумарного оцінювання проводили однофакторний метааналіз випадкових ефектів, не припускаючи співставлення між чутливістю та специфічністю. За наявності менше чотирьох досліджень, або коли на форест-діаграмах результатів метааналізу, було виявлено істотну неоднорідність, яка перешкоджала проведенню метааналізу, для цих показників тестів проводили описовий аналіз. За допомогою форест-діаграм проводили візуальне оцінювання щодо неоднорідності досліджень для

кожного показника тесту, а у підсумкових графіках – щодо мінливості визначених результатів та обсягу області прогнозування (більший обсяг області прогнозування передбачає більшу неоднорідність).

Результати тестувань узагальнено у таблиці 2.22. Вони ґрунтуються на різній кількості досліджень та протестованих зразків. У деяких випадках для проведення метааналізу було занадто мало досліджень. Результати єдиного порівняння трьох тестів в однакових умовах для порівняння наведено у правих колонках. Представлені дані – це всі порівняння з фТМЧ в якості референтного стандарту.

Таблиця 2.22. Порівняння результатів трьох тестів LPA для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду з фТМЧ в якості референтного стандарту

	LPA	Дані метааналізу		Nathavitharana et al. (2017)[а]	
		Чутливість (%)[б]	Специфічність (%)	Чутливість (%)	Специфічність (%)
Рифампіцин Зразки мокротиння	Hain/версія 1	96,8 (94,7–98,1)	98,1 (96,9–98,8)	97,1 (93,3–99,0)	97,1 (94,3–98,7)
	Hain/версія 2	95,8 (92,6–97,6)	98,4 (96,9–99,2)	98,2 (95,0–99,6)	97,8 (95,3–99,2)
	Nipro	75–100[в]	96,5–100[в]	96,5 (92,5–98,7)	97,5 (94,8–99,0)
Ізоніазид Зразки мокротиння	Hain/версія 1	88,4 (84,4–91,6)	98,3 (97,4–98,9)	94,4 (90,2–97,2)	96,4 (93,2–98,3)
	Hain/версія 2	94,5 (91,4–96,5)	99,3 (92,6–100,0)	95,4 (91,5–97,9)	98,8 (96,5–99,8)
	Nipro	50–94,9[в]	96,5–97,8[в]	94,9 (90,9–97,5)	97,6 (94,8–99,1)
Рифампіцин культивовані ізоляти	Hain/версія 1	97,3 (95,7–98,3)	99,5 (98,8–98,8)	91,3 (86,0–95,0)	97,1 (94,3–98,7)
	Hain/версія 2	91,3[г]	98,0[г]	91,3 (86,0–95,0)	97,1 (94,3–98,7)
	Nipro	92,8–98,9 [в]	97,3–98,2[в]	92,4 (87,4–95,9)	97,5 (94,3–99,2)
Ізоніазид культивовані ізоляти	Hain/версія 1	91,5 (89,0–93,5)	99,8 (99,3–100)	89,4 (84,3–93,3)	98,9 (96,0–99,9)
	Hain/версія 2	89,4[г]	98,9[г]	89,4 (84,3–93,3)	98,9 (96,0–99,9)
	Nipro	61,6–91,6[в]	99,4–100[в]	89,9 (84,9–93,8)	99,4 (96,9–100)

Рекомендації щодо впровадження

Використання LPA для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду не виключає застосування звичайного культурального дослідження і ТМЧ. Культуральне дослідження і фТМЧ відіграють вирішальну роль при проведенні моніторингу результатів лікування пацієнтів та виявлення додаткової резистентності до препаратів другого ряду.

• Впровадження LPA необхідно проводити поетапно, починаючи з національних або центральних референс-лабораторій чи лабораторій з визначеною спроможністю щодо проведення молекулярного тестування. Розширення застосування LPA у країні можна розглядати при плануванні покращення матеріально-технічної бази лабораторій, за наявності відповідного персоналу у периферійних центрах та належної якості системи транспортування зразків.

• Слід забезпечити належну та відповідну лабораторну інфраструктуру та обладнання для забезпечення дотримання необхідних запобіжних заходів щодо біобезпеки та запобігання інфікуванню – обробку зразків для культурального дослідження та всі подальші процедури слід проводити лише у кабінетах лабораторій з дотриманням біологічної безпеки.

• Проведення LPA у лабораторії потребує оснащення щонайменше трьох окремих приміщень: для екстракції ДНК, попередньої ампліфікації, процедури ампліфікації та подальшої ампліфікації. Щоб уникнути інфікування, доступ до приміщень, де проводять молекулярне дослідження, необхідно обмежити та запровадити «однонаправлений» робочий процес із встановленням жорстких протоколів щодо очищення.

• Персонал лабораторії, який проводитиме процедуру LPA, має пройти відповідну професійну підготовку. Старший співробітник, який має належну підготовку та досвід проведення молекулярного дослідження, має контролювати роботу персоналу. Розроблення програми зовнішнього оцінювання якості роботи лабораторій, що проводять LPA, має пріоритетне значення.

• Необхідним є визначення процедури швидкого повідомлення результатів LPA клініцистам, щоб без зволікання розпочати лікування, скориставшись результатами своєчасної діагностики. Ту саму інфраструктуру, яку використовують для проведення LPA, можна застосовувати до LPA для препаратів другого ряду.

• LPA призначений для виявлення ТБ і резистентності до рифампіцину та ізоніазиду при прямому тестуванні оброблених зразків мокротиння і непрямому тестуванні культивованих ізолятів МБТ. Використання LPA в інших респіраторних зразках (наприклад, бронхоальвеолярного промивання або шлункового аспірату) або позалегеневих зразках (наприклад, зразках тканин, СМР або інших рідин організму) оцінено недостатньо.

• Наявність препаратів другого ряду є критично важливою у випадку

виявлення резистентності до рифампіцину та/або ізоніазиду.

• У пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ рекомендовано проводити LPA другого ряду для виявлення додаткової резистентності до АМБП другого ряду.

Лінійний зонд-аналіз (тести LPA) другого ряду

Генотипні (молекулярні) методи мають значні переваги для розширення охоплення та спостереження за ЛС-ТБ, пропонуючи швидку діагностику, стандартизоване тестування, маючи потенціально високу пропускну здатність та менші вимоги до лабораторної біобезпеки. Використання молекулярних досліджень для виявлення медикаментозної резистентності, наприклад, тесту GenoType MTBDR*sl* (Hain Lifescience, Nehren, Німеччина), *далі* – MTBDR*sl*, є перспективним при діагностиці ЛС-ТБ. Ці тести швидкі (результат можна отримати за один робочий день) і визначають наявність мутацій, пов'язаних із медикаментозною резистентністю. MTBDR*sl* належить до категорії молекулярно-генетичних тестів – LPA другого ряду.

MTBDR*sl* (версія 1.0) був першим комерційним LPA другого ряду для виявлення резистентності до АМБП другого ряду. У 2015 р. було розроблено доступну для продажу версію 2.0 тесту MTBDR*sl*. Версія 2.0 виявляє мутації, пов'язані з резистентністю до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, виявлених версією 1.0, в також додаткові мутації. Після встановлення діагнозу МЛС/Риф-ТБ, LPA другого ряду можна використовувати для виявлення додаткової резистентності до препаратів другого ряду.

Тест MTBDR*sl* має зонди для виявлення мутацій у генах, пов'язаних з резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду (*gyrA* та *rrs* – для версії 1.0, *gyrA, rrs, gyrB* та промотору *eis* – для версії 2.0). Наявність мутацій на цих ділянках не обов'язково означає наявність резистентності до всіх препаратів у межах певного класу. Хоча наявність специфічних мутацій на цих ділянках може бути пов'язано з різними рівнями стійкості (тобто різними мінімальними інгібіторними концентраціями) до кожного лікарського засобу в межах цих класів, ступінь перехресної стійкості є не повністю зрозумілою.

Рекомендації

2.23. У пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ можна використовувати LPA другого ряду в якості первинного тесту замість фТМЧ на основі культурального дослідження для виявлення резистентності до фторхінолонів.

2.24. У пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ можна використовувати LPA другого ряду в якості первинного тесту замість фТМЧ на основі

культурального дослідження для виявлення резистентності до ін'єкційних препаратів другого ряду.

Примітки

• Ці рекомендації стосуються використання LPA другого ряду для тестування позитивних зразків мокротиння (пряме тестування) та культивованих ізолятів *M. tuberculosis* (непряме тестування) як з легеневих, так і з позалегеневих ділянок. Пряме тестування у зразках мокротиння дозволяє раніше розпочати відповідне лікування.

• Ці рекомендації стосуються прямого тестування зразків мокротиння хворих на МЛС/Риф-ТБ, незалежно від статусу мазка, при цьому слід зазначити, що ризик отримання невизначеного результату є вищим при тестуванні зразків мазків мокротиння з негативним результатом попереднього тестування, ніж з позитивним.

• Ці рекомендації стосуються діагностики ШЛС-ТБ, проте слід зазначити, що точність виявлення резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду відрізняється, а отже, точність діагнозу ШЛС-ТБ в цілому знижується.

• Ці рекомендації не виключають потреби у проведенні звичайного фТМЧ на основі культурального дослідження, який знадобиться для визначення стійкості до інших АМБП та контролю за появою додаткової медикаментозної резистентності.

• Традиційний фТМЧ може бути корисним для діагностики пацієнтів з негативним результатом LPA другого ряду, особливо у популяціях з високою ймовірністю резистентності до ізоніазиду до проведення тестування.

• Ці рекомендації стосуються використання LPA другого ряду у дітей з підтвердженим діагнозом МЛС/Риф-ТБ на основі узагальнення даних дорослих.

• Мутації резистентності, виявлені за результатами LPA другого ряду, значною мірою пов'язані з фенотипною стійкістю до офлоксацину та левофлоксацину. Проте кореляція цих мутацій з фенотипною стійкістю до моксифлоксацину та гатифлоксацину є незрозумілою, а включення моксифлоксацину або гатифлоксацину до схеми лікування МЛС-ТБ найкраще проводити за результатами фТМЧ.

• Мутації, відповідні за резистентність, виявлені за допомогою LPA другого ряду, значною мірою пов'язані з фенотипною резистентністю до ін'єкційних препаратів другого ряду і є показанням до призначення схеми лікування МЛС-ТБ, посиленої відповідним чином.

• Враховуючи високу специфічність виявлення резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, позитивні результати LPA другого ряду можуть бути використані для прийняття рішення щодо впровадження відповідних заходів для запобігання інфекції.

Опис тестів

LPA другого ряду базується на тому ж принципі, що і LPA першого ряду. Тестування можна проводити з використанням обробленого зразку мокротиння **(пряме тестування)** або з використанням ДНК культивованого ізоляту *M. tuberculosis* **(непряме тестування)**. Пряме тестування включає наступні етапи:

1. Деконтамінація (наприклад, гідроксидом натрію) та концентрація зразку мокротиння центрифугуванням.
2. Ізоляція та ампліфікація ДНК.
3. Виявлення продуктів ампліфікації шляхом проведення зворотної гібридизації.
4. Візуалізація з використанням кольорової реакції лужної фосфатази, сполученої стрептавідином.

Непряме тестування включає лише етапи 2–4. Спостережувані смуги, кожна з яких відповідає зонду дикого типу або генотипу резистентності, можна використовувати для визначення профілю медикаментозної чутливості аналізованого зразку. Тестування можна провести і отримати результати протягом одного робочого дня.

Використовували показники MTBDR*sl*, а характеристики, що відрізняються для версій 1.0 та 2.0, наведено у таблиці 2.24. LPA другого ряду виявляють специфічні мутації, пов'язані зі стійкістю до класу фторхінолонів (зокрема до офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину і гатифлоксацину) та ін'єкційних препаратів другого ряду (зокрема до канаміцину, амікацину та капреоміцину) у МБТ. Версія 1.0 виявляє мутації у ділянці, що визначає резистентність до хінолону *gyrA* (кодони 85–97) та *rrs* (кодони 1401, 1402 та 1484). Версія 2.0 додатково виявляє мутації у ділянці, що визначає стійкість до хінолону *gyrB* (кодони 536–541) та ділянці промотору *eis* (кодони –10–14). Мутації у цих ділянках можуть спричинювати додаткову резистентність до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду відповідно; таким чином, очікується, що версія 2.0 покращить чутливість при виявленні резистентності до цих класів лікарських засобів. Наявність мутацій у деяких ділянках (наприклад, ділянці промотору *eis*) може спричинювати резистентність до одного лікарського засобу певного класу, вищу, ніж до інших лікарських засобів цього класу. Наприклад, мутація *eis* C14T пов'язана з резистентністю до канаміцину у штамів зі Східної Європи. Версія 1.0 також виявляє мутації в *embB*, які можуть кодувати резистентність до етамбутолу. Оскільки етамбутол є препаратом першого ряду визначення резистентності до нього було вилучено з версії 2.0, і тому в цьому огляді не визначали резистентність до етамбутолу.

Таблиця 2.24. Характеристики GenoType MTBDR*sl* версій 1.0 та 2.0, відповідно до даних виробника

Виявлення	Версія 1.0	Версія 2.0

	Виявлення МБТ та резистентності до фторхінолонів, ін'єкційних препаратів другого ряду і етамбутолу	**Виявлення МБТ та резистентності до фторхінолонів й ін'єкційних препаратів другого ряду**
Зразки	Позитивні зразки мокротиння та культивовані ізоляти	Позитивні і негативні зразки мокротиння та культивовані ізоляти
Резистентність до фторхінолону	Мутації у ділянці, що визначає стійкість гену *gyrA*	Мутації у ділянках, що визначають стійкість генів *gyrA* та *gyrB*
Резистентність до ін'єкційних препаратів другого ряду	Мутації у ділянці, що визначає стійкість гену *rrs*	Мутації у ділянці, що визначає стійкість гену *rrs* та промотору *eis*
Резистентність до етамбутолу	Мутації гену *embB*	Не входить

Необхідним є отримання додаткових даних для кращого розуміння співвідношення наявності певних мутацій, що спричинюють виникнення резистентності до фторхінолонів, з фенотипною стійкістю до ТМЧ та впливу на результати пацієнта.

На Рисунку 2.9 показано приклад отриманих результатів при використанні MTBDR версій 1.0 та 2.0. Зазначено діапазон для виявлення МБТ (діапазон «ТУБ»), два внутрішні елементи управління (кон'югати і контролі ампліфікації) та контроль для кожного локусу гена (версія 2.0: *gyrA, gyrB, rrs, eis*). Значення двох внутрішніх контролів та кожного контролю локусу гену повинні бути позитивними, інакше буде неможливо провести оцінювання для конкретного препарату. Результат може бути невизначеним для одного локусу, але дійсним для іншого (контроль є позитивним для одного локусу і негативним для іншого).

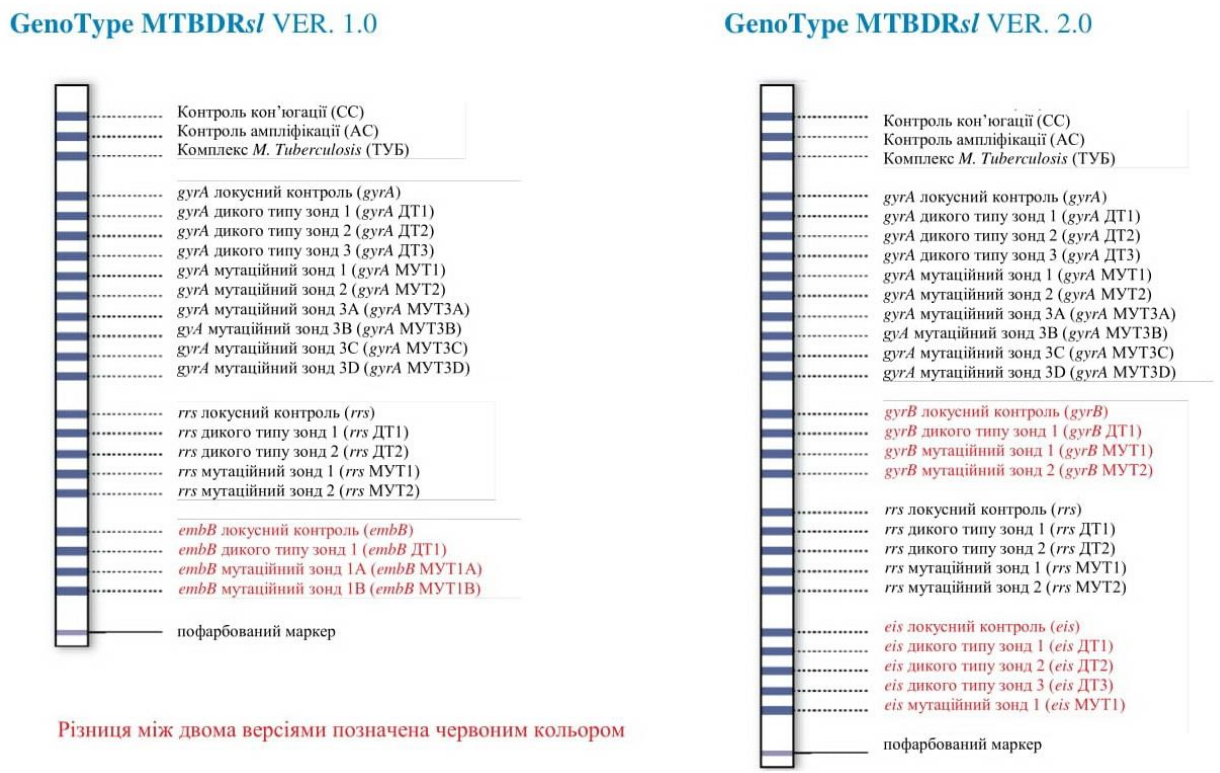


Рисунок 2.9. Приклади тлумачення різних показників GenoType MTBDR*sl*

Джерело: надано FIND.

Виробник надає шаблон на допомогу при зчитуванні результатів тест-смужки; характер окресленості оцінюють візуально, записують та повідомляють. В умовах, коли проводять велику кількість досліджень, GenoScan® – автоматизований зчитувач – можна вбудувати для автоматичного визначення характеру окресленості та надання запропонованої інтерпретації результату. Якщо оператор погоджується з інтерпретацією, результати автоматично завантажують, тим самим зменшуючи ризик виникнення помилок транскрипції.

Обґрунтування та доказові дані

У березні 2016 р. Глобальною програмою ВООЗ із боротьби з ТБ було скликано ГРН для оцінювання наявних даних щодо використання тесту MTBDR*sl*. ВООЗ було замовлено проведення систематичного огляду щодо точності та клінічного використання тестів для виявлення мутацій, пов'язаних з резистентністю до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, у людей з МЛС/Риф-ТБ.

Запитання PICO

1. Чи слід використовувати тест MTBDR*sl* для прийняття клінічних рішень щодо застосування фторхінолонів у пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ?

- Пряме тестування (розподіл за статусом мазка: результат

негативний; невизначений; один позитивний; більше двох позитивних).
- Непряме тестування.

2. Чи слід використовувати тест MTBDR*sl* для прийняття клінічних рішень щодо застосування ін'єкційних препаратів другого ряду у пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ?
- Пряме тестування (розподіл за статусом мазка: результат негативний; невизначений; один позитивний; більше двох позитивних).
- Непряме тестування.

Було виявлено 29 досліджень; у 26 з них оцінювали тест MTBDR*sl* версії 1.0 (включаючи 21 дослідження з попереднього огляду Cochrane). У трьох дослідженнях (1 – з опублікованими результатами та 2 – з неопублікованими) оцінювали застосування версії 2.0. Дані для версії 1.0 та версії 2.0 тесту MTBDR*sl* було проаналізовано окремо. Для первинного тестування використовували референтний стандарт на основі фТМЧ. Результати було розподілено, по-перше, за чутливістю або резистентністю до конкретного препарату та, по-друге, за типом тестування LPA другого ряду (пряме або непряме тестування).

Ефективність застосування LPA другого ряду у зразках мокротиння та культивованих ізолятах

Якщо у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ отримано позитивний результат LPA другого ряду щодо резистентності до фторхінолонів (як класу препаратів) або до ін'єкційних препаратів другого ряду (як препарату групи), цей результат можна з упевненістю враховувати при лікуванні. Діагностична точність LPA другого ряду є подібною, незалежно від безпосереднього використання зразків мокротиння чи культивованих ізолятів *M. tuberculosis*.

Враховуючи впевненість щодо позитивного результату та здатність отримання швидких результатів, ГРН вважає, що LPA другого ряду можна розглядати для використання в якості первинного тестування для виявлення резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду. Проте якщо отримано негативний результат тесту, може знадобитись проведення культурального фТМЧ, особливо в умовах з високою вірогідністю наявності резистентності до фторхінолонів та/або ін'єкційних препаратів другого ряду до проведення тесту. Використання LPA другого ряду у стандартному лікуванні має зменшити час діагностики резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, особливо при проведенні прямого тестування зразків мокротиння пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ. Швидке виявлення медикаментозної резистентності сприятиме більш ранньому початку відповідної терапії та покращенню результатів лікування. Загалом тест є ефективним при прямому тестуванні зразків мокротиння у пацієнтів з підтвердженим

МЛС/Риф-ТБ, хоча кількість отримання невизначених результатів була вищою при тестуванні негативних зразків мокротиння, ніж позитивних.

Коли тест MTBDR*sl* використовують для прямого тестування негативних зразків мокротиння у популяції пацієнтів з ТБ та підтвердженою стійкістю до лікарських засобів, можливим є отримання до 44% невизначених результатів (менше, ніж при застосуванні версії 2.0, хоча кількість даних є дуже обмеженою), отже, необхідним є проведення повторного або додаткового тестування. Проте якщо б той самий тест застосовували для тестування негативних зразків мокротиння у пацієнтів без підтвердженого ТБ або ЛС-ТБ (тобто у пацієнтів лише з підозрою на ЛС-ТБ), кількість невизначених результатів тестування була б значно вищою. Враховуючи показники чутливості та специфічності прямого тестування LPA другого ряду, яке проводили на зразках мокротиння, ГРН вважає, що LPA другого ряду можна використовувати для тестування всіх зразків мокротиння у пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ незалежно від того, чи є результат мікроскопії позитивним або негативним.

Таблиця 2.25. Точність GenoType MTBDR*sl* (версія 1.0) для виявлення резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, а також ШЛС-ТБ, при проведенні непрямого та прямого тестування (позитивні зразки мокротиння) з використанням референтний стандарту ТМЧ на основі культурального дослідження

Загальна чутливість (95% ДІ)	**Загальна специфічність (95% ДІ)**	**Загальна чутливість (95% ДІ)**	**Загальна специфічність (95% ДІ)**	**Загальна чутливість значення *P****	**Загальна специфічність значення *P****
Фторхінолони, непряме тестування (19 досліджень, 2223 учасники)		Фторхінолони, пряме тестування (9 досліджень, 1771 учасники)		0,932	0,333
85,6% (79,2–90,4%)	98,5% (95,7–99,5%)	86,2% (74,6–93,0%)	98,6% (96,9–99,4%)		
Ін'єкційні препарати другого ряду, непряме тестування (16 досліджень, 1921 учасник)		Ін'єкційні препарати другого ряду, пряме тестування (8 досліджень, 1639 учасник)		0,547	0,664
76,5% (63,3–86,0%)	99,1% (97,3–99,7%)	87,0% (38,1–98,6%)	99,5% (93,6–100,0%)		

ШЛС-ТБ, непряме тестування (8 досліджень, 880 учасник)		ШЛС-ТБ, пряме тестування (6 досліджень, 1420 учасник)		0,888	0,855
70,9% (42,9–88,8%)	98,8% (96,1–99,6%)	69,4% (38,8–89,0%)	99,4% (95,0–99,3%)		

Примітка. *Перевірка коефіцієнта відношення ймовірності для підтвердження значної різниці між оцінками точності.

З причин, зазначених вище (недостатність даних через занадто малу кількість досліджень із застосуванням версії 2.0), результати щодо використання версії 2.0 у цьому документі не представлено. Кількість даних щодо MTBDR*sl* версії 2.0 була незначною, або результати були занадто різнорідними, що унеможливило їх об'єднання для проведення метааналізу або порівняння результатів непрямого та прямого тестування.

У трьох дослідженнях оцінювали результати проведення MTBDR*sl* версії 2.0 у 562 осіб, зокрема було виявлено 111 підтверджених випадків захворювання на ТБ з резистентністю до фторхінолонів шляхом проведення непрямого тестування на культивованому ізоляті *M. tuberculosis*, а результати було порівняно з референтним стандартом на основі культурального фТМЧ. За даними оцінювання, чутливість становила від 84 до 100%, а специфічність – від 99 до 100%.

Рекомендації щодо впровадження

LPA другого ряду слід використовувати лише для тестування зразків пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ. Застосування LPA другого ряду не виключає необхідності у проведенні звичайного культурального дослідження і ТМЧ. Незважаючи на високі показники специфічності при проведенні LPA другого ряду для виявлення резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, необхідним є проведення культурального дослідження та фТМЧ для повного виключення стійкості до цих класів лікарських засобів, а також до інших препаратів другого ряду. Нижче наведено рекомендації щодо впровадження.

• LPA другого ряду не може визначити резистентність до окремих лікарських засобів класу фторхінолонів. Мутації резистентності, виявлені за допомогою LPA другого ряду, значною мірою пов'язані з фенотипною стійкістю до офлоксацину та левофлоксацину. Проте кореляція цих мутацій з фенотипною резистентністю до моксифлоксацину та гатифлоксацину є невизначеною, а при включенні моксифлоксацину або гатифлоксацину до схеми лікування МЛС-ТБ краще враховувати результати фТМЧ.

• Мутації у деяких ділянках (наприклад, у ділянці промотору *eis*) можуть бути причиною виникнення більшої резистентності до одного лікарського засобу, ніж до інших препаратів цього самого класу. Наприклад, мутація *eis* C14T пов'язана з резистентністю до канаміцину у штамів зі Східної Європи.

• LPA другого ряду слід використовувати для прямого тестування зразків мокротиння, незалежно від того, чи є вони негативними або позитивними.

• LPA другого ряду призначені для виявлення ТБ і резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду у зразках мокротиння. Використання інших респіраторних зразків (наприклад, бронхоальвеолярного промивання чи шлункового аспірату) або позалегеневих зразків (наприклад, зразків тканин, СМР чи інших рідин організму) оцінено недостатньо.

• ТМЧ на основі культурального дослідження та фТМЧ відіграє вирішальну роль при проведенні моніторингу щодо результатів лікування та виявлення додаткової резистентності до препаратів другого ряду.

• LPA другого ряду підходить для використання на рівні центральної або національної референс-лабораторії; також його можна використовувати на регіональному рівні за умови забезпечення відповідної інфраструктури (вимоги щодо наявності трьох окремих приміщень).

• Усі пацієнти, в яких виявлено захворювання за допомогою LPA другого ряду, повинні мати доступ до відповідного лікування та супутніх препаратів.

Коментар Робочої Групи:

У регіональних лабораторіях для тестування на ТБ інстальовано три системи для проведення LPA-діагностики, проте країна не планує далі закуповувати зазначене обладнання, адже використання цієї методики є складним та потребує додаткової спеціалізованої підготовки лабораторних фахівців. Також у 2021 р. виникла проблема із закупівлею реагентів для LPA, з 2021 р. у країни відсутні представники компанії та інженери з технічного обслуговування обладнання.

Натомість, з березня 2021 р. для генетичного визначення профілю резистентності в Україні ВООЗ було рекомендовано використання картриджів XDR.

У трьох регіонах вже використовують картриджі XDR, а у III кварталі 2021 р. планується повномасштабне їх впровадження у регіональних лабораторіях для тестування на ТБ.

Картриджі XDR було включено до номенклатури із закупівель витратних матеріалів за рахунок Державного бюджету.

У 2021 р. було оновлено діагностичний алгоритм з урахуванням впровадження нових тестів (XDR, LM-LAM).

ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду.

Піразинамід є важливим антибіотиком для лікування як чутливого до лікарських засобів туберкульозу, так і ЛС-ТБ через свою унікальну здатність впливу на стійкі бактерії та свої синергетичні властивості з іншими антибіотиками. Монорезистентність до піразинаміду зустрічається рідко; проте резистентність до піразинаміду тісно пов'язана з МЛС/Риф-ТБ, приблизно 30-60% випадків МЛС/Риф-ТБ також резистентні до піразинаміду. Таким чином, у людей з діагнозом Риф-ТБ важливо виявити наявність резистентності до піразинаміду, щоб клініцисти могли прийняти обґрунтоване рішення щодо включення або виключення піразинаміду до схеми лікування. ТАНК високої складності на основі гібридизації можна використовувати для діагностики резистентності до піразинаміду на ізолятах від пацієнтів; однак для виконання цього тесту потрібна відповідна інфраструктура та кваліфікований персонал.

Рекомендація

2.25. У людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом для виявлення резистентності до піразинаміду можуть використовуватися ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації на ізолятах культури МБТ замість фТМЧ на основі культури.

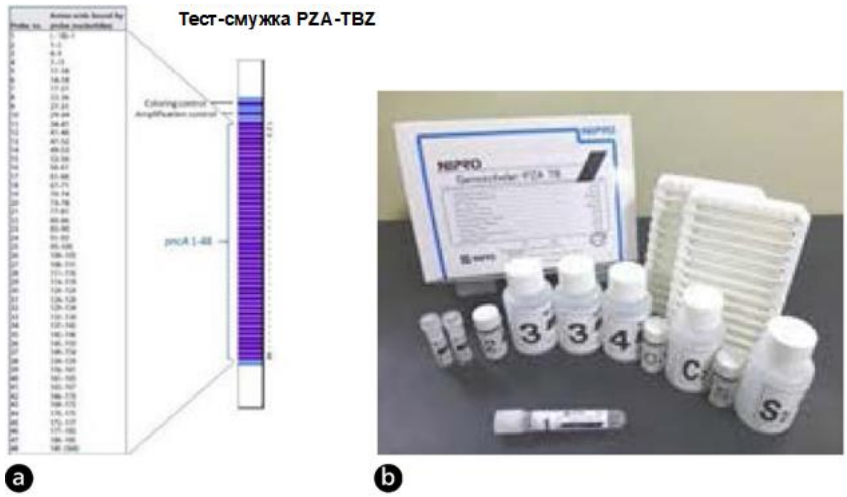
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо діагностичної точності)

З точки зору підгруп, які слід враховувати для цієї рекомендації, не потрібно особливих міркувань (наприклад, щодо дітей, людей, які живуть з ВІЛ, та тих, хто має позалегеневий туберкульоз), оскільки тест рекомендовано для використання на культуральних ізолятах.

Опис тесту

Nipro (Осака, Японія) розробила Genoscholar ™ PZA-TB – LPA з технологією на основі зворотної гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду. Цей аналіз є комерційно доступним швидким молекулярним тестом для виявлення резистентності до піразинаміду. Порівняно з лінійними зонд-аналізами MTBDR*plus* та MTBDR*sl*, лінійний зонд-аналіз Genoscholar PZA-TB не включає специфічних мутаційних зондів, оскільки мутації резистентності широко поширені по всьому гену pncA без переважних мутацій. Натомість мішенню тесту Genoscholar PZA-TB є фрагмент 700 спарених основ (bp), що охоплює весь ген pncA та промоторну ділянку до нуклеотиду –18 референс штаму H37Rv дикого типу.

Рисунок 2.10. Тест-смужка Nipro GenoScholar PZA-TB II (a) та вміст набору Nipro GenoScholar PZA-TB II



Джерело: Відтворено з дозволу компанії «Nipro», © 2021. Усі права захищені.

ДНК, отриману з культур, ампліфікують праймерами за допомогою ПЛР. Потім ампліфіковану ДНК гібридизують з комплементарними олігонуклеотидними зондами, які зв'язані на мембранній смужці. Потім додають стрептавідин, мічений лужною фосфатазою, для зв'язування з будь-якими гібридами, сформованими на попередньому кроці. Далі додається субстрат, і ферментативна реакція викликає появу фіолетових смуг, які візуально інтерпретуються. Відсутність зв'язування зонда дикого типу вказує на наявність мутації. Перша версія тесту містила 47 зондів, які охоплювали промотор pncA та відкриту рамку зчитування. Друга версія містила 48 зондів, три з яких (pncA 16, 17 та 35) представляють мовчазні мутації, відомі як генетичні маркери, не пов'язані з резистентністю до піразинаміду: Gly60Gly (зонд 16), Ser65Ser (зонд 17) та Thr142Thr (зонд 35).

Коментар Робочої Групи:

У регіональних лабораторіях ТБ для виявлення резистентності до піразинаміду використовують набор BD BACTEC MGIT 960 PZA Kit.

Тест Genoscholar ™ PZA-TB – LPA є тестом високої складності та потребує додаткового розширення приміщень лабораторій, збільшення кількості лабораторного персоналу, тому Робоча група вважає закупівлю цього недоцільною.

Обґрунтування та доказові дані

Лінійний зонд-аналіз Genoscholar PZA-TB, який уже є комерційно доступним, потенційно можна використовувати для діагностики резистентності до піразинаміду при рутинному наданні медичної допомоги. Однак щодо діагностичної точності аналізу були опубліковані обмежені дані. Цей систематичний огляд з метааналізом мав на меті зібрати всі наявні дані для розуміння діагностичної точності лінійного зонд-аналізу на піразинамід для виявлення резистентності до піразинаміду у хворих на туберкульоз для використання представниками регуляторних органів та клініцистами.

У рамках Глобальній програмі контролю за туберкульозом ВООЗ ініціювала оновлення настанов та запровадила систематичний огляд використання ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду у людей із ознаками та симптомами туберкульозу.

Проводився пошук у таких базах даних: PubMed, Web of Science та Embase, і пошуки проводились без обмежень щодо мови та дати. Крім того, для ідентифікації неопублікованих даних ми звернулися до компанії Nipro (Осака, Японія).

МРС визначався або як фТМЧ на основі культури на рідкому середовищі BD 960 PZA у пробірці з індикатором росту мікобактерій MGIT, або іншого прийнятного фенотипного тесту, або гТМЧ, проведеного за допомогою або цільового секвенування гена pncA, або повногеномного секвенування. У разі використання гТМЧ усі зразки pncA дикого типу визначалися як сприйнятливі, в той час як будь-який варіант у pncA вважався резистентним, що неявно категоризувало б «тихі» мутації як резистентні. На відміну від цього, комплексний референтний стандарт був визначений шляхом класифікації всіх зразків з диким типом pncA, тихих мутацій pncA та нейтральних мутацій як сприйнятливих, тоді як будь-який інший варіант у pncA вважався резистентним.

Інструмент програмного забезпечення для розробки настанов GRADEpro використовувався для створення резюме таблиць результатів. Якість даних оцінювалась як висока (не знижена), середня (знижена на один рівень), низька (знижена на два рівні) або дуже низька (знижена більш ніж на два рівні) на основі п’яти факторів: ризик похибок, опосередкованості, непослідовності, неточності та інших міркувань. Якість (достовірність) даних була знижена на один рівень, якщо було виявлена серйозна проблема, і на два рівні, коли була виявлена дуже серйозна проблема в будь-якому з факторів, що використовуються для оцінки якості даних.

Запитання PICO 1

Чи потрібно використовувати ТАНК високої складності зі зворотною гібридизацією в мокротинні для діагностики резистентності до піразинаміду у пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, незалежно від резистентності до рифампіцину, у порівнянні з фТМЧ на основі культури або комплексним референтним стандартом?

Три дослідження із загальною кількістю учасників 122 надали дані для оцінки цих ТАНК для виявлення резистентності до піразинаміду, зокрема два дослідження (101 учасник) з референтним стандартом на основі фТМЧ та одне дослідження (21 учасник) на основы гТМЧ. Кількість досліджень та учасників були визнані недостатніми для висновку про точність діагностики ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації у мокротинні.

Запитання PICO 2

Чи потрібно використовувати ТАНК високої складності зі зворотною гібридизацією в ізолятах для діагностики резистентності до піразинаміду у пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, незалежно від резистентності до рифампіцину, у порівнянні з фТМЧ на основі культури?

Сім досліджень із загальною кількістю 964 учасників надали дані для оцінки цих ТАНК для виявлення резистентності до піразинаміду порівняно з референтним стандартом на основі фТМЧ.

Дослідження відзначаються похибками відбору, оскільки для них обирали ізоляти з широким діапазоном різних мутацій pncA, а не репрезентативну вибірку з популяції. Таким чином, дані були знижені на один рівень через ризик похибок. Включені дослідження не безпосередньо вирішувати питання огляду; отже, дані були знижені на один рівень через опосередкованість. Випробування Burhan та дослідження Rienthong значно вирізняються спрямованістю на чутливість порівняно з іншими дослідженнями; отже, дані було знижено на один рівень через непослідовність. З урахуванням обох цих міркувань, якість (достовірність) даних оцінювалась як дуже низька щодо чутливість та низька щодо специфічності.

Загальна чутливість щодо резистентності до ізоніазиду у цих семи дослідженнях коливалась від 36% до 100%, а специфічність – від 96% до 100%. Об’єднана чутливість становила 81,2% (95% ДІ: 75,4-85,8%), а специфічність – 97,8% (95% ДІ: 96,5-98,6%).

Аналіз співвідношення «витрати/ефективність»

У цьому розділі дається відповідь на наступне додаткове питання:

Які порівняльні витрати, доступність та співвідношення «витрати/ефективність» щодо впровадження автоматизованих ТАНК зворотної гібридизації високої складності?

Було проведено систематичний огляд, зосереджений на економічних оцінках автоматизованих ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації. В чотирьох онлайн-базах даних (Embase, Medline, Web of Science та Scopus) було проведено пошук нових досліджень, опублікованих з 1 січня 2010 року по 17 вересня 2020 р. На додачу було переглянуто цитати зі всіх статей, вказівок та оглядів, що відповідають необхідним критеріям. Також було встановлено зв'язок з експертами, а також виробниками тестів з метою виявлення будь-яких додаткових неопублікованих досліджень.

Мета цього огляду полягала в узагальненні поточних економічних даних та подальшому розумінні витрат, співвідношення «витрати/ефективність» та доступності автоматизованих ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації.

Не було виявлено жодних опублікованих досліджень, які б оцінювали витрати чи співвідношення «витрати/ефективність» з використанням комерційно доступного ТАНК високої складності на основі гібридизації (Genoscholar PZA-TB II, Nipro, Японія). Непрямі докази поступали з кількох джерел. Було виявлено чотири дослідження, що вивчали інші комерційно доступні LPA (Genotype MTBDR*sl* та MTBDR*plus*, Hain Lifescience).

Genoscholar PZA LPA був розроблений для використання з автоматизованим MultiBlot від компанії Nipro; проте нещодавні неопубліковані результати випробування[18] продемонстрували, що Twincubator від Hain Lifescience можна успішно використовувати з цим LPA. Ці дані можуть спростити впровадження Genoscholar PZA LPA у лабораторіях, в яких вже використовується обладнання Hain Lifescience.

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?

Прямих даних щодо загальної кількості необхідних ресурсів в опублікованих дослідженнях не знайдено. Вимоги до ресурсів включатимуть закупівлю тестових наборів (Genoscholar PZA LPA: 16 доларів США / лише витратні матеріали для тестового набору) та обладнання, яке доступне за 14 000 доларів США. Операційні витрати часто в кілька разів перевищують витрати на тестовий комплект (і залежатимуть від налаштувань), але зазвичай вони не враховуються. Компанія Nipro сподівається, що подальше зниження витрат на тестування може бути досягнуто, якщо продукт Genoscholar PZA-TB II пошириться по всьому світу.

Витрати на один тест для Genotype MTBDR*sl* та MTBDR*plus* коливалися від 23,46 до 108,70 доларів США (45–48), причому вищі витрати на один тест

[18] Leen Rigouts: Validation study of Genoscholar PZA LPA in three Supranational TB Reference Laboratories.

було виявлено в таких країнах, як Китай та Південно-Африканська Республіка, що значною мірою обумовлено вищою заробітноою платою персоналу та операційними витратами. Екстраполяції з витрат на один тест з використанням різних LPA слід виконувати з обережністю, і вони не мають на меті бути прямими. Проте, ці непрямі дані дійсно свідчать про те, що загальна вартість одного тесту Genoscholar PZA-TB II, ймовірно, у кілька разів перевищує витрати на комплект одиничних тестів, що становлять 16 доларів США.

Загальні витрати залежатимуть від обсягу тестування, кількості, що підлягає тестуванню, та поширеності резистентності до піразинаміду в популяції. Вплив на бюджет залежатиме від стандарту допомоги, що використовується, маршруту пацієнта та наявних ресурсів.

Яка якість доказових даних про потреби у ресурсах (витрати)?

Доступні дані про прямі витрати, пов'язані з наборами для тестування та обладнанням, в той час як кілька важливих статей витрат (наприклад, час роботу персоналу, накладні та операційні витрати, пов'язані з впровадженням Genoscholar PZA-TB II), не досліджувалися. Різниця у використанні ресурсів між Genoscholar PZA-TB II та існуючими підходами буде відрізнятися в залежності від умов з використанням різних фТМЧ та гТМЧ. Також, залежно від установи, буде проявлятися важлива різниця у витратах на час персоналу та операційних витратах (наприклад, обсяг тестування).

Чи сприяє втручанню або порівнянню співвідношення «витрати/ефективність»?

Жодних досліджень співвідношення «витрати/ефективність» використання Genoscholar PZA-TB II виявлено не було. Екстраполяція даних щодо співвідношення «витрати/ефективність» з інших лінійних зонд-аналізів не рекомендується через відмінності в точності діагностики, поширеність резистентності, та каскадах лікування і тестування.

Перспективи тестування

У цьому розділі даються відповіді на наступні запитання про погляди та перспективи, представлені ключовими інформаторами, на використання ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації:

- Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?
- Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров'я?
- Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?
- Чи є впровадження тестів реалістичним?

Висновки огляду та опитування

Нижче наведені основні висновки систематичного огляду та опитування.

Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати?

• **Пацієнти** в умовах з високим тягарем ТБ:• Пацієнти в умовах з високим тягарем ТБ отримують такі переваги:

– встановлення точного діагнозу та завершення діагностики (нарешті поінформованість щодо питання: «що зі мною не так»);
– уникнення діагностичних затримок, які посилюють наявні фінансові труднощі та емоційні та фізичні страждання, а також викликають у пацієнтів почуття провини за зараження інших (особливо дітей);
– отримання інформації про заклади, до яких вони можуть звернутися;
– зменшення витрат, пов'язаних з діагностикою (наприклад, подорожі, неможливість працювати), як важливих результатів діагностики.

СЯД: помірна достовірність

• ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації відповідають деяким перевагам та цінностям **лабораторного персоналу** та **лікарів**, оскільки поточний тест:

– дає більш швидкі результати щодо резистентності до піразинаміду, ніж інші доступні методи (наприклад, культуральний ТМЧ);
– може надавати інформацію про різні рівні концентрації; та
– націлений на лікарський засіб, який широко використовується для лікування туберкульозу препаратами першого ряду.

Опитування

Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров'я?

Вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров'я буде подібним до впливу автоматизованих ТАНК помірної складності, а також:

• Тривалі затримки з діагностикою, недостатнє використання можливостей діагностики, відсутність засобів діагностики туберкульозу на нижчих рівнях та занадто багато обмежень щодо відповідності вимогам перешкоджають доступу до оперативного та точного обстеження та лікування, особливо для вразливих груп.

СЯД: висока достовірність

Доцільність застосування трьох індексних тестів також підтверджено в ході опитування

• Персонал та менеджери висловили стурбованість щодо сталості фінансування та обслуговування, складний конфлікт інтересів між донорами та виконавцями, а також стратегічного та справедливого використання ресурсів, що ускладнює забезпечення рівного доступу до діагностики тестами на основі картриджів.

СЯД: висока достовірність

Доступ до чіткої та зрозумілої інформації для пацієнтів щодо доступності діагностики туберкульозу та інтерпретації результатів є життєво важливою складовою рівності, а відсутність такого доступу є серйозним бар'єром для пацієнтів

Опитування

- Нові варіанти лікування повинні узгоджуватися з новою діагностикою: важливо покращити доступ до лікування на основі нової діагностики та покращити доступ до діагностики для нових варіантів лікування.

Опитування

- Швидкість, з якою змінюються настанови ВООЗ, відрізняється від швидкості, з якою багато національних програм можуть реалізувати такі настанови. Це означає різний доступ до нової діагностики та лікування туберкульозу:

– між країнами (тобто між тими, які можуть і тими, які не можуть швидко відреагувати на швидко мінливі підходи до діагностики туберкульозу); та

– у межах країн (тобто між пацієнтами, які можуть і не можуть отримати доступ до приватної системи охорони здоров'я, яка краще обладнана для швидкого впровадження нової діагностики та політик).

Опитування

Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?

- Прийнятність ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації залежить від того, наскільки хороші результати демонструє тест на різних зразках, оскільки співробітників лабораторії цікавить, чи працюють методи LPA на зразках, мазок яких виявився негативним. Якщо перед початком LPA на піразинамід зразки потрібно культивувати, це може звести нанівець переваги більшої швидкості тестування порівняно з фТМЧ до піразинаміду. Прийнятність також залежить від того, наскільки добре тест дійсно виявляє мутації, специфічні для резистентності до піразинаміду; у деяких ситуаціях клініцисти та лабораторний персонал можуть вимагати додаткових роз'яснень та обґрунтування, чому цьому конкретному тесту медикаментозної чутливості надається пріоритет, враховуючи, що наразі він не є елементом звичайного ТМЧ.
- Конкретні техніко-економічні обставини (вимоги щодо підготовки та інфраструктури, система інтерпретації якісних результатів тестування зразків), загальні техніко-економічні проблеми (як визначено у дослідженні під час опитування та СЯД відповідно) та накопичені затримки можуть становити ризик щодо знецінення додаткових плюсів та переваг, визначених користувачами (наприклад, уникнення затримок та дані про медикаментозну резистентність).

СЯД: висока достовірність та опитування

Чи є впровадження тестів реалістичним?

- Проблему реалістичності впровадження LPA на піразинамід становлять потреби у значній підготовці персоналу та лабораторній інфраструктурі, необхідної для впровадження цього методу. Доцільність також залежить від наявності автоматизованої системи інтерпретації, оскільки результат важко інтерпретувати.

Опитування

Рекомендації щодо впровадження

Фактори, які слід враховувати при впровадженні ТАНК високої складності на основі гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду:

- Інтерпретація ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації становить труднощі. Велика кількість діапазонів ускладнює зчитування результатів ТАНК високої складності на основі гібридизації.
- Локальні алгоритми тестування повинні засновуватися на місцевих епідеміологічних даних щодо поширеності резистентності, адже передтестова ймовірність позитивного результату важлива для клінічної інтерпретації результатів випробувань;
- Вартість тесту змінюється в залежності від кількості зразків у партії, часу роботи персоналу та інших параметрів, що вимагають виконання оцінювання витрат у місцевих умовах.
- Тести низької, помірної та високої складності демонструють послідовне збільшення потреб щодо технічної компетентності (кваліфікації та навичок) та часу персоналу, що впливає на планування та складання бюджету.
- При виборі медичного закладу слід враховувати наявність, а також своєчасність послуг місцевих служб підтримки та технічного обслуговування.
- Акредитація лабораторії та відповідність надійній системі управління якістю (зокрема відповідний контроль якості) мають важливе значення для постійної досконалості та довіри до послуг;
- Необхідне навчання як лабораторного, так і клінічного персоналу для забезпечення ефективного надання послуг та впровадження результатів тестування у клінічну практику
- Підтримка якості зв’язку і передачі результатів, є визначальним фактором для підвищення ефективності надання послуг та скорочення часу до початку лікування.
- За даними багатонаціонального популяційного дослідження, рівень резистентності до піразинаміду сильно варіює (3,0–42,1%). За всіх умов резистентність до піразинаміду була значною мірою пов’язана з резистентністю до рифампіцину.
- Для впровадження ТАНК високої складності потрібні лабораторії з необхідною інфраструктурою, простором та ефективними системами транспортування зразків.
- Оскільки декілька кроків потрібно робити вручну, існує потреба у добре навченому персоналі для проведення аналізів та обслуговування обладнання. Для читання патернів на смужці потрібна спеціальна підготовка та досвід.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 3: ДІАГНОСТИКА. ПРОВЕДЕННЯ ШВИДКОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ (ОНОВЛЕННЯ 2021)

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/ bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

2. Uplekar M, Weil D, Lönnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO’s new End TB Strategy. Lancet. 2015;385:1799-801. doi:10.1016/s0140-6736(15)60570-0.

3. The End TB Strategy [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (http://www.who.int/tb/strategy/ en/, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

4. Political declaration of the UN General Assembly High-Level Meeting on the Fight Against Tuberculosis. New York: United Nations; 2018 (https://www.who.int/tb/unhlmonTBDeclaration.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

5. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/84971, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

6. Early detection of tuberculosis: an overview of approaches, guidelines and tools. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/70824, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

7. WHO operational handbook on tuberculosis. Модуль 2: скринінг – систематичний скринінг на туберкульоз. Geneva: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021.

8. Consolidated guidelines on HIV testing services: 2019. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

9. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

10. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/254820, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

11. Resolution WHA61.17. Health of migrants. Джерело: Sixty-first World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2008. Resolutions and decisions; annexes. Geneva: World Health Organization; 2008 (https://www.who.int/ migrants/publications/A61-17.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

12. Kass NE. An ethics framework for public health. Am J Public Health. 2001;91:1776–82. doi:10.2105/ ajph.91.11.1776.

13. Marks GB, Nguyen N V, Nguyen PTB, Nguyen TA, Nguyen HB, Tran KH, et al. Community-wide screening for tuberculosis in a high-prevalence setting. N Engl J Med. 2019;381:1347–57. doi:10.1056/NEJMoa1902129.

14. Liu K, Peng Y, Zhou Q, Cheng J, Yu H, Tang L, et al. Assessment of active tuberculosis findings in the eastern area of China: a 3-year sequential screening study. Int J Infect Dis. 2019;88:34–40. doi:10.1016/j. ijid.2019.07.029.

15. Ayles H, Muyoyeta M, Du Toit E, Schaap A, Floyd S, Simwinga M, et al. Effect of household and community interventions on the burden of tuberculosis in southern Africa: The ZAMSTAR community-randomised trial. Lancet. 2013;382:1183-94. doi:10.1016/s0140-6736(13)61131-9.

16. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of

Health. Geneva: World Health Organization; 2008 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/43943, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

17. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JD. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. Am J Public Health. 2011;101:654–62. doi:10.2105/ajph.2010.199505.

18. Connolly MA, Gayer M, Ottmani S, editors. Tuberculosis care and control in refugee and displaced populations: an interagency field manual, second edition Geneva: World Health Organization; 2007 (https://apps.who. int/iris/handle/10665/43661, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

19. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/44472, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

20. Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

21. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/77741, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

22. Fox GJ, Nhung N V, Marks GB. Household-contact investigation for detection of tuberculosis in Vietnam. N Engl J Med. 2018;378:2140-1. doi:10.1056/NEJMc1804977.

23. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Lancet. 2020;395:973–84. doi:10.1016/ s0140–6736(20)30166–5.

24. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. PlOS Med. 2010;7:e1000381. doi:10.1371/journal.pmed.1000381.

25. Paião DS, Lemos EF, Carbone AD, Sgarbi R V, Junior AL, da Silva FM, et al. Impact of mass-screening on tuberculosis incidence in a prospective cohort of Brazilian prisoners. BMC Infect Dis. 2016;16:533. doi:10.1186/s12879–016–1868–5.

26. Sanchez A, Massari V, Gerhardt G, Espinola AB, Siriwardana M, Camacho LA, et al. X ray screening at entry and systematic screening for the control of tuberculosis in a highly endemic prison. BMC Public Health. 2013;13:983. doi:10.1186/1471-2458-13-983.

27. Tsegaye Sahle E, Blumenthal J, Jain S, Sun S, Young J, Manyazewal T et al. Bacteriologically-confirmed pulmonary tuberculosis in an Ethiopian prison: prevalence from screening of entrant and resident prisoners. PLOS ONE. 2019;14:e0226160. doi:10.1371/journal.pone.0226160.

28. Adane K, Spigt M, Dinant GJ. Tuberculosis treatment outcome and predictors in northern Ethiopian prisons: a five-year retrospective analysis. BMC Pulm Med. 2018;18:37. doi: 10.1186/s12890–018–0600–1.

29. Guidelines for the control of tuberculosis in prisons. Geneva: World Health Organization; 1998 (https:// www.who.int/tb/publications/control-prisons-guidelines/en/, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

30. Barboza CE, Winter DH, Seiscento M, Santos Ude P, Terra Filho M. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis. J Bras Pneumol. 2008;34:959-66. doi:10.1590/s1806-37132008001100012.

31. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, Williams BG, Mulder D, Hayes RJ, et al. HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. AIDS. 2000;14:2759–68. doi:10.1097/00002030–200012010–00016.

32. Churchyard GJ, Ehrlich R, teWaterNaude JM, Pemba L, Dekker K, Vermeijs M, et al. Silicosis prevalence and exposure-response relations in South African goldminers. Occup Environ Med. 2004;61:811–6. doi:10.1136/ oem.2003.010967.

33. Churchyard GJ, Kleinschmidt I, Corbett EL, Murray J, Smit J, De Cock KM. Factors associated with an increased case–fatality rate in HIV-infected and non-infected South African gold miners with pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4:705-12.

34. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. Bibl Tuberc. 1970;26:28-106.

35. Meijer J, Barnett GD, Kubík A, Stýblo K. Identification des sources d'infection [Identification of sources of infection]. Bull Int Union Tuberc. 1971;45:5-54.

36. Okada K, Onozaki I, Yamada N, Yoshiyama T, Miura T, Saint S, et al. Epidemiological impact of mass tuberculosis screening: a 2-year follow-up after a national prevalence survey. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16:1619–24. doi:10.5588/ijtld.12.0201.

37. Gao L, Li X, Liu J, Wang X, Lu W, Bai L, et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2017;17:1053–61. doi:10.1016/s1473–3099(17)30402–4.

38. Hayashi S, Chandramohan D. Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2018;23:1058–70. doi:10.1111/tmi.13133.

39. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad L J. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2017;12:e0187967. doi:10.1371/journal. pone.0187967.

40. Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lönnroth K, et al. Addressing diabetes mellitus as part of the strategy for ending TB. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016;110:173–9. doi:10.1093/trstmh/trv111.

41. Baker MA, Harries AD, Jeon C Y, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. BMC Med. 2011;9:81. doi:10.1186/1741–7015–9-81.

42. Zignol M, Wright A, Jaramillo E, Nunn P, Raviglione MC. Patients with previously treated tuberculosis no longer neglected. Clin Infect Dis. 2007;44:61–4. doi:10.1086/509328.

43. Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, Van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? Lancet Infect Dis. 2003;3:282-7. doi:10.1016/s1473–3099(03)00607-8.

44. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:1430–5. doi:10.1164/rccm.200409–1200OC.

45. Osman M, Welte A, Dunbar R, Brown R, Hoddinott G, Hesseling AC, et al. Morbidity and mortality up to 5 years post tuberculosis treatment in South Africa: a pilot study. Int J Infect Dis. 2019;85:57-63. doi:10.1016/j. ijid.2019.05.024.

46. Inghammar M, Ekbom A, Engström G, Ljungberg B, Romanus V, Löfdahl CG, et al. COPD and the risk of tuberculosis–a population-based cohort study. PLOS ONE. 2010;5:e10138. doi:10.1371/journal. pone.0010138.

47. Lee CH, Lee MC, Shu CC, Lim CS, Wang JY, Lee LN et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. BMC Infect Dis. 2013;13:194. doi:10.1186/1471-2334-13-194.

48. Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. Chest. 2016;150:164-79. doi:10.1016/j. chest.2016.03.060.

49. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLOS Med. 2007;4:e20. doi:10.1371/journal.pmed.0040020.

50. Wang MG, Huang WW, Wang Y, Zhang YX, Zhang MM, Wu SQ, et al. Association between tobacco smoking and drug-resistant tuberculosis. Infect Drug Resist. 2018;11:873–87. doi:10.2147/idr.s164596.

51. Alavi-Naini R, Sharifi-Mood B, Metanat M. Association between tuberculosis and smoking. Int J High Risk Behav Addict. 2012;1:71–4. doi:10.5812/ijhrba.5215.

52. Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Samokhvalov AV, Lönnroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. Eur Respir J. 2017;50:1700216. doi:10.1183/13993003.00216–2017.

53. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol consumption and risk of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22:1277-85. doi:10.5588/ijtld.18.0092.

54. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. BMC Public Health. 2009;9:450. doi:10.1186/1471-2458–9-450.

55. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. Clin Infect Dis. 2009;48:72-82. doi:10.1086/594126.

56. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. Curr Opin HIV AIDS. 2012;7:345–53. doi:10.1097/COH.0b013e328354bd44.

57. Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. J Bras Pneumol. 2018;44:145–52. doi:10.1590/ s1806–37562017000000443.

58. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. Int J Epidemiol. 2010;39:149–55. doi:10.1093/ije/dyp308.

59. Cegielski J P, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8:286-98.

60. Jonsson J, Kühlmann-Berenzon S, Berggren I, Bruchfeld J. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. Eur Respir J. 2020;55:1901886. doi:10.1183/13993003.01886–2019.

61. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. Lancet Glob Health. 2014;2:e710–6. doi:10.1016/s2214–109x(14)70330–4. doi:10.1016/ S2214–109X(14)70330–4.

62. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. J Pregnancy. 2012;2012:379271. doi:10.1155/2012/379271.

63. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis. 2005;40:581-7. doi:10.1086/427692.

64. Moran E, Baharani J, Dedicoat M, Robinson E, Smith G, Bhomra P, et al. Risk factors associated with the development of active tuberculosis among patients with advanced chronic kidney disease. J Infect. 2018;77:291-5. doi:10.1016/j.jinf.2018.06.003.

65. Moore DA, Lightstone L, Javid B, Friedland JS. High rates of tuberculosis in end-stage renal failure: the impact of international migration. Emerg Infect Dis. 2002;8:77–8. doi:10.3201/eid0801.010017.

66. Uden L, Barber E, Ford N, Cooke GS. Risk of tuberculosis infection and disease for health care workers: an updated meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2017;4:ofx137. doi:10.1093/ofid/ofx137.

67. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting, 28–29 April 2014, Geneva, Switzerland. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/ iris/handle/10665/135617, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

68. Chest radiography in tuberculosis detection: summary of current who recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/252424, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

69. Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для діагностики туберкульозу. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis-rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

70. Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. J Rheumatol Suppl. 2014;91:32– 40. doi:10.3899/jrheum.140100.

71. Van't Hoog AH, Langendam MW, Mitchell E, Cobelens FG, Sinclair D, Leefland MMG, Lonnroth K. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. Geneva: World health Organization; 2013 (https://www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

72. Pinto LM, Pai M, Dheda K, Schwartzman K, Menzies D, Steingart KR. Scoring systems using chest radiographic features for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: a systematic review. Eur Respir J. 2013;42:480– 94. doi:10.1183/09031936.00107412.

73. Ahmad Khan F, Pande T, Tessema B, Song R, Benedetti A, Pai M et al. Computer-aided reading of tuberculosis chest radiography: moving the research agenda forward to inform policy. Eur Respir J. 2017;50:1700953. doi:10.1183/13993003.00953-2017.

74. Nathavitharana RR, Yoon C, Macpherson P, Dowdy DW, Cattamanchi A, Somoskovi A et al. Guidance for studies evaluating the accuracy of tuberculosis triage tests. J Infect Dis. 2019;220(Suppl. 3):S116–25. doi:10.1093/infdis/jiz243.

75. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2015;29:1987– 2002. doi:10.1097/QAD.0000000000000802.

76. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain K P, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. PLOS Med. 2011;8:e1000391. doi:10.1371/journal.pmed.1000391.

77. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

78. LaCourse SM, Cranmer LM, Matemo D, Kinuthia J, Richardson BA, John-Stewart G, et al. Tuberculosis case finding in HIV-infected pregnant women in Kenya reveals poor performance of symptom screening and rapid diagnostic tests. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;71:219-27. doi:10.1097/QAI.0000000000000826.

79. Churchyard G, Cardenas V, Chihota V, Mngadi K, Sebe M, Brumskine WL, et al. Effectiveness of 3HP annually vs once for HIV-positive people: the WHIP3TB trial [website]. San Francisco (CA): IAS-USA; 2020

(https://www.croiconference.org/abstract/effectiveness-of-3hp-annually-vs-once-for-hiv-positive-people-the-whip3tb-trial/, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

80. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. Lancet Glob Health. 2017;5:e898–906. doi:10.1016/ s2214-109x(17)30289-9.

81. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who. int/iris/handle/10665/44481, дата перегляду: 4 березня

РОЗДІЛ 3. ЛІКУВАННЯ ЧУТЛИВОГО ДО ЛІКІВ ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ «НАСТАНОВИ ВООЗ З ЛІКУВАННЯ ЧУТЛИВОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА НАДАННЯ ВІДПОВІДНИХ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ ПАЦІЄНТАМ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ» (2017)

3.1. Ефективність 4-місячної схеми лікування фторхінолоном порівняно зі стандартною 6-місячною схемою лікування 2HRZE/4HR у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом легень

Рекомендація

3.1. Для пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ легень не рекомендовано застосовувати 4-місячну схему лікування фторхінолоном, рекомендованою залишається 6-місячна схема лікування рифампіцином 2HRZE/4HR.

(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

Примітки

У чотирьох клінічних дослідженнях використовували схеми лікування із застосуванням фторхінолонів: 4MfxHRZ, 4MfxRZE, 2MfxRZE/ $2(Mfx+RFP)_2$, 2MfxRZE/$4(Mfx+RFP)_1$, 2GfxHRZ/2GfxHR, $2(GfxHRZ)_3$/ $2(GfxHR)_3$, $2(MfxHRZ)_3$/$2(MfxHR)_3$[19].

Обґрунтування **та доказові дані**

Попри те, що скорочення тривалості курсу лікування ТБ є бажаною глобальною ціллю та метою більшості клінічних досліджень, Групою з розробки настанови наполегливо не рекомендовано скорочувати схему лікування фторхінолоном, тому рекомендованою залишається стандартизована 6-місячна схема лікування рифампіцином (2HRZE/4HR). За представленими Групі даними результатів кількох досліджень, скорочення схем лікування фторхінолоном до 4 міс пов’язане зі значно вищою частотою виникнення рецидивів протягом 18 міс подальшого спостереження порівняно зі стандартизованою 6-місячною схемою лікування рифампіцином, навіть зважаючи на трохи вищі (проте вони не є статистично значущими) показники конверсії мокротиння через 2 міс після застосування схем лікування фторхінолоном. Крім того, не відзначено зниження рівня несприятливих результатів лікування при застосуванні фторхінолону, як і різниці у загальних показниках смертності та смертності внаслідок ТБ. Наприклад, після заміни етамбутолу або ізоніазиду на моксифлоксацин у 4-місячній схемі лікування HRZ або RZE відповідно відзначено статистично значно нижчі сприятливі результати лікування у таких дослідних групах порівняно зі стандартизованою 6-місячною схемою. Незважаючи на швидшу конверсію мокротиння, отримання таких несприятливих результатів лікування обумовлено більшою частотою виникнення рецидивів у дослідних групах. Також у дослідних групах не відзначено більшої ефективності при порівнянні стандартизованої

[19]Ізоніазид – H, рифампіцин – R, піразинамід – Z, етамбутол – E, монофлоксацин – Mfx, рифапентин – RFP, гатифлоксацин – Gfx; цифрою перед схемою або фазою лікування позначено кількість місяців прийому препаратів; цифрою після препарату або комбінації препаратів позначено частоту дозування на тиждень.

схеми зі схемою, що включала 2-місячний прийом гатифлоксацину, ізоніазиду, рифампіцину й піразинаміду з подальшим прийомом гатифлоксацину, ізоніазиду та рифампіцину протягом наступних 2 міс, або зі схемою, що включала поєднання моксифлоксацину з RZE протягом 2 міс з подальшим прийомом моксифлоксацину та рифапентину двічі на тиждень протягом наступних 2 міс. Слід зазначити, що дослідження, в якому порівнювали 4-місячну схему лікування, що включала гатифлоксацин або моксифлоксацин у поєднанні з 4HR, та застосування піразинаміду протягом перших 2 міс було припинено внаслідок підвищення частоти виникнення рецидивів у дослідних групах.

Основне занепокоєння (хоча воно і не розглядається у цих даних) при застосуванні фторхінолонів для лікування чутливого до лікарських засобів ТБ, особливо враховуючи високу частоту виникнення рецидивів при застосуванні 4-місячної схеми лікування фторхінолоном, полягає у тому, що це може призвести до підвищення резистентності до фторхінолону та, як наслідок, до виключення його зі схеми лікування чутливого ТБ. З позицій громадського здоров'я, результати клінічних досліджень, що зараз тривають, включаючи підгрупи пацієнтів з олігобацилярним та некавернозним захворюванням, вимагатимуть ретельного оцінювання перед прийняттям оновленого рішення щодо збереження фторхінолону у схемі лікування чутливого до лікарських засобів ТБ.

Тому скорочення тривалості лікування на 2 міс без зниження рівня виникнення побічних реакцій або смертності у поєднанні з підвищеним ризиком виникнення рецидиву протягом 18 міс призвело до того, Група з розробки настанови підтримала стандартизовану схему лікування 2HRZE/4HR та не рекомендує застосовувати 4-місячні схеми лікування фторхінолонами у випадку чутливого до лікарських засобів ТБ. Проте дослідження щодо скорочення курсу лікування чутливого ТБ тривають, і у наступній редакції настанови будуть відображені будь-які нові дані.

Група також визнає, що у межах порівняння скорочення курсів лікування фторхінолонами залежало від того, який саме фторхінолон застосовували, який препарат був замінений на фторхінолон, а також від інших препаратів у схемі лікування. Проте Група вважає, що всі схеми із вмістом фторхінолонів у протестованих дозах мають однаковий результат та поступаються стандартизованій схемі лікування рифампіцином

Коментар Робочої Групи:

1. Станом на 01.11.2021 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою «рифапентин» в Україні не зареєстровано.

2. Робоча група звертає увагу на коротке повідомлення ВООЗ, оприлюднене 14.06.2021 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240028678), яке стосується результатів 3-ої фази «Дослідження 31», рандомізованого, мультинаціонального відкритого контрольованого дослідження, яке порівнює два 4-місячних режими, що містять рифапентин, зі стандартним 6-місячним контрольованим лікуванням. ГРН ВООЗ розглянула режим, що складався з рифапентину, ізоніазиду, піразинаміду, і моксифлоксацину.

Дані, що були доступні ГРН, свідчили про можливість застосування цього режиму як можливої альтернативи стандартному курсу. Коротший режим продемонстрував результати, подібні до стандартного курсу, як з точки зору ефективності, так і з точки зору безпеки. Пацієнти і НТП можуть надавати перевагу 4-місячному режиму, що є коротшим, ефективним та цілком пероральним; таким чином забезпечується пришвидшення одужання та зменшення тягаря хвороби і для пацієнта, і для системи охорони здоров'я. Проте впровадження цього режиму у середньо- і довгостроковій перспективі полегшиться, якщо ціна на рифапентин буде знижена. Режим також вимагатиме нагляду за резистентністю задля забезпечення належного використання препаратів першого ряду, зважаючи на додання моксифлоксацину, препарату, який зазвичай використовується для лікування ЛС-ТБ.

Урахування підгруп

Рекомендація стосується усіх підгруп.

Коментар Робочої Групи:

В Україні відповідно до рекомендацій ВООЗ 2010 р. (без змін на сьогодні) для людей, які хворіють на ТБ нервової системи, застосовують схему лікування тривалістю 9–12 місяців: 2HRZE/7-10HR. Робоча Група звертає увагу на коротке повідомлення ВООЗ, оприлюднене 23.08.2021, яке стосується ведення випадків туберкульозу у дітей і підлітків (https://www.who.int/publications/i/item/9789240033450). У повідомленні, зокрема, вказується, на можливість застосування інтенсивного 6-місячного режиму 6HRZE як можливої альтернативи стандартному режиму 2HRZE/10HR у дітей з мікробіологічно або клінічно підтвердженим туберкульозним менінгітом і більш імовірною чутливістю до протитуберкульозних препаратів. При цьому існуюча наполеглива рекомендація про використання 2HRZE/10HR залишається в силі.
Для пацієнтів з ТБ кісток та суглобів, застосовують 9-місячну схему лікування: 5HRZE/4HR.

Рекомендації щодо впровадження

Не потребує впровадження, оскільки 6-місячна схема лікування рифампіцином є стандартизованою для лікування чутливого до лікарських засобів ТБ.

Моніторинг та оцінювання

Не потребує проведення нового моніторингу та оцінювання, крім дотримання стандартних рекомендацій.

Коментар Робочої Групи:

Робоча Група рекомендує такий алгоритм клініко-інструментального моніторингу пацієнтів з чутливим до ліків ТБ легень та/або органів дихання, який з успіхом застосовується в останні роки:

- рентгенологічне дослідження проводять на початку лікування, наприкінці інтенсивної фази (ІФ) та наприкінці загального курсу лікування;
- загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові (печінкові проби), моніторинг гостроти зору та кольоросприйняття проводять на початку лікування, наприкінці ІФ, наприкінці загального курсу лікування та за клінічними показаннями;
- опитування щодо супутніх станів, що можуть вплинути на вибір/корекцію режиму лікування ТБ, оцінювання потенційних лікарських взаємодій, здійснення активного моніторингу щодо безпеки застосування препаратів у процесі лікування та визначення рівня прихильності до лікування проводять при кожному візиті пацієнта до лікаря.

Моніторинг ефективності лікування випадків чутливого ТБ

Методи обстеження	**Дозування**				
	До початку лікування 0 доз	**60 доз**	**90 доз**	**120 доз**	**180 доз/кінець лікування**
Бактеріологічне дослідження	X (2 зразки)	X (1 зразок)	X (1 зразок)	X (1 зразок)	X (1 зразок)
Культуральне дослідження на рідке середовище	X (1 зразок)	X (1 зразок) якщо результат позитивний			
Культуральне дослідження на щільне середовище	X (1 зразок)	X (1 зразок) якщо результат позитивний			X (1 зразок) незалежно від результатів мікроскопії
ТМЧ на рідке середовище	X до АМБП першого ряду; до АМБП другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ	X до АМБП першого та другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ			

ТМЧ на щільне середовище (лише за відсутності витратних матеріалів для рідкого поживного середовища)	X до АМБП першого ряду; до АМБП другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ	X до АМБП першого та другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ			
ТМЧ (молекулярно-генетичні методи)	X до АМБП першого ряду; до АМБП другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ	X до АМБП першого та другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ			
Молекулярно-генетичні методи	X	X Для M (+), у випадках наявності чутливості МБТ до R на початку лікування або з у разі негативної рентген-динаміки			

3.2. Ефективність лікування туберкульозу за допомогою комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням порівняно з монопрепаратами у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом

Рекомендація

3.2. Для лікування пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ рекомендовано використовувати комбіновані препарати з фіксованим дозуванням (КПФД), на відміну від монопрепаратів.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

Обґрунтування **та доказові дані**

Представлені Групі доказові дані базувалися на даних систематичних оглядів результатів рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та даних огляду Кокранівського товариства. За даними цих досліджень, КПФД

не поступаються та мають подібну до застосування монопрепаратів ефективність з огляду на невдачу лікування, смертність, формування прихильності до лікування та виникнення побічних реакцій. При лікуванні за допомогою КПФД відзначено незначне підвищення показників конверсії мокротиння через 2 міс; проте під кінець курсу лікування різниці у показниках конверсії мокротиння не відзначено. Рівень задоволення пацієнтів був вищим серед осіб, що приймали КПФД. Незначною мірою підвищена частота виникнення рецидивів захворювання та розвиток хіміорезистентності у пацієнтів, які приймали КПДФ, порівняно з пацієнтами, що приймами монопрепарати, не була статистично значущою.

Задоволення пацієнтів, які приймали КПФД, визначили найважливішим фактором під час прийняття рішення щодо рекомендації. В ході досліджень, врахованих під час розробки рекомендацій, не оцінювали біодоступність препаратів, що входять до КПФД, але у попередніх дослідженнях не було виявлено проблем, пов'язаних з біодоступністю досліджуваних КПФД. Оскільки дослідження щодо фармакокінетики КПФД не проводили, біодоступність препаратів, що входять до КПФД, порівняно з окремими лікарськими формами залишається важливим питанням та свідчить про необхідність закупівлі КПФД лише з продемонстрованою біодоступністю. Існує потреба у проведенні подальших досліджень.

КПФД мають очевидні програмні переваги, а саме – спрощення процедури замовлення лікарських засобів, полегшення управління ланцюгом постачання, зниження дефіциту та усунення труднощів, пов'язаних з прийомом препаратів та видачі їх за рецептом. Застосування КПФД також має переваги в умовах великої кількості пацієнтів з ТБ та обмеженої кількості медпрацівників через зменшення необхідності залучення додаткового медперсоналу та навчання його дозуванню та розподілу лікарських засобів. І, звісно, однією з переваг є зниження добової кількості препаратів для прийому пацієнтами. Проте національним програмам з контролю ТБ рекомендовано мати запас монопрепаратів для забезпечення певних умов лікування. Створення запасу таких препаратів буде корисним для програм, в яких розробляють схеми лікування МЛС-ТБ, що включають деякі препарати першого ряду (тобто, піразинамід, етамбутол, ізоніазид у високій дозі), при проведенні профілактичного лікування та у разі розвитку побічної реакції на АМБП, коли їх потрібно повторно вводити до схеми лікування по одному.

Група визнає, що вищий рівень задоволення пацієнтів є перевагою на користь застосування КПФД, на відміну від застосування монопрепаратів.

Урахування підгруп

Зниження добової кількості препаратів, що приймаються пацієнтами, завдяки застосуванню КПФД може бути найціннішою перевагою для пацієнтів із супутніми захворюваннями (особливо з ВІЛ-інфекцією) та дітей (яким важко ковтати велику кількість препаратів).

Пацієнтам з певними медичними показаннями (наприклад, непереносність конкретних препаратів для лікування ТБ, печінкова або

ниркова недостатність), вірогідно, знадобіться індивідуальне коригування дози, а це можливо лише при застосуванні монопрепаратів.

Рекомендації щодо впровадження

Конкретні рекомендації відсутні, оскільки КПФД вже широко використовують.

Моніторинг та оцінювання

Конкретні нові рекомендації відсутні, оскільки як КПФД, так і монопрепарати, вже широко використовують.

3.3. Ефективність переривчастого прийому (тричі на тиждень) антимікобактеріальних препаратів як під час інтенсивної, так і протягом підтримуючої фази лікування, порівняно із щоденним прийомом

Рекомендація

3.3. Для всіх пацієнтів з чутливим ТБ не рекомендовано прийом препаратів тричі на тиждень як під час ІФ, так і протягом підтримуючої фази (ПФ) лікування; рекомендованим залишається щоденний прийом препаратів.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)[20]

Обґрунтування **та доказові дані**

Переривчастий прийом препаратів при лікуванні ТБ ухвалено у деяких регіонах з метою підвищення рівня прихильності до лікування та зниження навантаження на систему охорони здоров’я через необхідність проведення щоденного нагляду за прийомом АМБП (DOT). Проте було незрозуміло, як такий переривчастий прийом може вплинути на результати лікування. Окрім даних систематичного огляду схем лікування з переривчастим прийомом, проведеного у 2009 р., до даного систематичного огляду увійшли найновіші дані РКД.

Як свідчать доказові дані, при порівнянні прийому препаратів тричі на тиждень із щоденним прийомом протягом усього курсу лікування пацієнти, що приймали препарати тричі на тиждень, зазнавали вищого ризику невдачі лікування, рецидиву захворювання та розвитку хіміорезистентності як у випадку чутливого до лікарських засобів ТБ, так і у випадку невизначеної чутливості штаму. Тому під час ІФ лікування ніколи не слід призначати прийом препаратів тричі на тиждень. Також при порівнянні прийому препаратів тричі на тиждень лише під час ПФ лікування зі щоденним прийомом протягом усього курсу у пацієнтів, які приймали препарати тричі на тиждень під час ПФ, відзначено підвищену частоту виникнення рецидивів та невдачі лікування. Показники розвитку хіміорезистентності у цьому випадку не відрізнялися. Якщо протягом ПФ призначено переривчастий режим, необхідно впевнитися, що пацієнтів забезпечено DOT і вони не пропускають прийом препаратів.

[20]Не рекомендовано прийом препаратів двічі на тиждень. *Див.*: Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/, accessed 27 February 2017).

В даному огляді також розглядали прийом препаратів двічі на тиждень протягом лише ПФ. При прийомі препаратів двічі на тиждень протягом лише ПФ було відзначено вищу частоту виникнення невдачі лікування, рецидиву захворювання та розвитку хіміорезистентності, ніж у разі прийому препаратів тричі на тиждень під час лише ПФ. Тому під час будь-якої фази курсу лікування ТБ ніколи не слід призначати прийом препаратів двічі на тиждень.

У розглянутих дослідженнях не приділяли достатньої уваги формуванню прихильності до лікування, щоб можна було виділити це питання як окремий результат. Проте у більшості досліджень, включених до огляду, при переривчастому прийомі забезпечували DOT, тоді як у разі щоденного прийому – не завжди. Група також дійшла висновку, що переривчастий прийом препаратів негативно вплине на забезпечення рівності доступу до лікування, оскільки більш вразливі групи населення матимуть проблеми з доступом до лікування у разі застосування переривчастого прийому препаратів. Адже люди, які живуть в умовах значного обмеження ресурсів, наражатимуться на вищий ризик пропуску прийому препарату як через перешкоди, пов'язані із відвіданням клініки (час, витрати на проїзд), так і внаслідок існування ризику дефіциту препаратів у медичних закладах. Крім того, у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ або іншими супутніми захворюваннями АМБП можуть засвоюватися гірше, отже, фактично вони отримуватимуть менше препаратів, ніж приймають. При застосуванні такого режиму лікування не можна пропускати жодного прийому препарату під час ПФ через ризик виникнення несприятливих наслідків лікування. Отже, більш вразливі групи населення зазнають ризику пропуску прийому препарату або неналежного його засвоєння, а переривчастий прийом препаратів наражає їх на ще більший ризик виникнення несприятливих наслідків лікування.

Переривчастий режим прийому препаратів також може створити перешкоди на національному та міжнародному рівні через висування вимог до виробництва та пакування різних лікарських засобів та зменшення буферного запасу препаратів, що призведе до підвищення ризику виникнення дефіциту АМБП.

Враховуючи результати цього огляду, усім країнам наполегливо рекомендовано призначати лише щоденний прийом АМБП як під час ІФ, так і протягом ПФ лікування. Незважаючи на дві окремі позиції щодо оцінювання доказових даних стосовно прийому лікарських засобів тричі на тиждень під час ІФ та ПФ, обидві висловлені рекомендації були умовними та мали дуже низьку якість доказових даних. Загальну рекомендацію, що стосується ІФ та ПФ, було визначено з огляду на зручність дотримання режиму лікування безпосередніми користувачами.

Урахування підгруп

Ця рекомендація стосується як ВІЛ-негативних пацієнтів, так і ЛЖВ.

Дані, враховані під час проведення огляду, стосувалися лише пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ легень, в яких не було відзначено побічних реакцій, що вимагали б зміни режиму дозування.

Дані щодо дітей в цьому огляді не розглядали. Проте не існує вагомої причини, щоб не рекомендувати застосування такої схеми прийому і у дітей. Щоденний прийом АМБП протягом ІФ та ПФ лікування рекомендовано всім дітям, аналогічно до рекомендацій щодо дорослих. Рекомендації щодо прийому лікарських засобів дітьми з чутливим ТБ наведено у публікації ВООЗ 2014 р. «Настанова для національних програм з контролю та лікування туберкульозу у дітей».

Коментар Робочої Групи:

1. За рекомендаціями ВООЗ 2014 р. «Настанова для національних програм з контролю та лікування туберкульозу у дітей» для дітей рекомендовано такі дози АМБП першого ряду (якщо не передбачено інше, добову дозу дають одноразово):

Препарат	Максимальна добова доза на 1 кг маси тіла
Ізоніазид	10 (7–15) мг
Рифампіцин	15 (10–20) мг/кг
Піразинамід	35 (30–40) мг/кг
Етамбутол	20 (15–25) мг/кг

2. Робоча Група звертає увагу на коротке повідомлення ВООЗ, оприлюднене 23.08.2021, яке стосується ведення випадків туберкульозу у дітей і підлітків (https://www.who.int/publications/i/item/9789240033450). У повідомленні, зокрема, вказується, що у дітей і підлітків до 16 років з нетяжким перебігом захворювання і більш імовірною чутливістю до препаратів можливо застосування 4-місячного режиму (2HRZ(E)/2HR) замість стандартного 6-місячного режиму (2HRZ(E)/4HR). Детально питання стосовно критеріїв застосування скороченого режиму буде розглянуте у Модулі 5: супутні стани, вразливі категорії і допомога, орієнтована на людину: ведення туберкульозу у дітей і підлітків. (Module 5: Co-morbidities, vulnerable populations and people-centred care: Management of tuberculosis in children and adolescents). Оприлюднення цього модулю Зведеної настанови ВООЗ очікується до кінця 2021.

Рекомендації щодо впровадження

Конкретні нові рекомендації відсутні, оскільки рекомендовану схему щоденного прийому препаратів вже впроваджено. Проте переривчастий режим прийому все ще застосовують у деяких країнах. У таких виняткових випадках впровадження рекомендації щодо щоденного прийому препаратів протягом ІФ та ПФ лікування ТБ може мати певні наслідки при закупівлі препаратів, навчанні медпрацівників, зміні політики програми та наданні підтримки пацієнту.

Моніторинг та оцінювання

Конкретні нові рекомендації відсутні, оскільки рекомендовано застосування стандартизованої схеми лікування (щоденний прийом препаратів протягом як ІФ, так і ПФ лікування).

3.4. Початок антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ

Рекомендації

3.4. Призначення АРТ рекомендовано в усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ незалежно від визначеної в них кількості CD4-лімфоцитів.
(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)

3.5. Спочатку рекомендовано розпочати курс лікування ТБ, після цього, якомога скоріше, протягом перших 8 тижнів курсу лікування слід розпочати АРТ *(наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)*. У ВІЛ-позитивних пацієнтів зі значною імуносупресією (наприклад, кількість лімфоцитів CD4<50 клітин/мм³) рекомендовано розпочинати АРТ протягом перших 2 тижнів після початку курсу лікування ТБ.

Обґрунтування

Дані рекомендації входять до публікації ВООЗ «Зведена настанова із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції». Нижче наведено пояснення та обґрунтування з цієї публікації.

Ранній початок АРТ серед людей з ВІЛ-асоційованим ТБ є вкрай важливим для зниження рівнів захворюваності та смертності. З 2010 р. ВООЗ рекомендує починати АРТ в усіх пацієнтів з ВІЛ/ТБ незалежно від кількості лімфоцитів CD4 якомога швидше протягом перших 8 тижнів після початку антимікобактеріальної терапії (АМБТ). З того часу було опубліковано додаткові результати декількох РКД. У 2015 р. було проведено систематичний огляд для переоцінювання оптимальних термінів щодо початку АРТ серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів з активною формою ТБ для зниження рівня смертності, попередження СНІД-індикаторних захворювань, запобігання виникненню побічних реакцій важкого перебігу, пов’язаних із лікуванням, та випадків виникнення синдрому відновлення імунної системи (СВІС).

Перегляд доказових даних щодо відносних переваг ранньої АРТ, розпочатої протягом 2 тижнів (визначається як «більш ранній початок») або 8 тижнів (визначається як «ранній початок») з початку АМБТ, порівняно із АРТ, розпочатою після 8 тижнів (визначається як «відтермінований початок»). Ранній та більш ранній початок також порівнювали з відтермінованим початком АРТ (після 8 тижнів лікування, але до завершення АМБТ). Особливу увагу було приділено людям зі значною імуносупресією (кількість лімфоцитів CD4<50 клітин/мм^3).

Доказові дані високої якості з восьми випробувань, свідчать, що за умови зниження кількості клітин CD4 ранній початок АРТ (протягом 8 тижнів АМБТ) призводить до зниження загального рівня смертності порівняно із початком АРТ після 8 тижнів АМБТ або після її закінчення. При додатковому дослідженні осіб з кількістю лімфоцитів CD4<50 клітин/мм^3 зниження показників смертності було статистично значущим. Доказові дані високої якості чотирьох випробувань свідчать про зниження рівня показників

смертності при впровадженні АРТ протягом 2 тижнів після початку курсу лікування ТБ незалежно від кількості лімфоцитів CD4 порівняно з відтермінованим початком АРТ, але у межах курсу лікування ТБ. Так само, більш ранній початок АРТ в осіб з кількістю лімфоцитів CD4<50 клітин/мм^3 пов'язаний із зниженням рівня показників смертності. Крім того, в межах одного дослідження було виявлено значне зниження виникнення СНІД-індикаторних захворювань або смертності.

Загалом, за даними систематичного огляду, відзначено однакову частоту виникнення побічних реакцій 3 та 4 ступеня, не пов'язаних із СВІС, серед пацієнтів, що почали АРТ на ранніх або дуже ранніх стадіях за будь-якої кількості лімфоцитів CD4 порівняно з відтермінованим початком АРТ. Додаткове дослідження осіб з кількістю лімфоцитів CD4<50 клітин/мм^3 продемонструвало подібні результати при порівнянні раннього початку АРТ з відтермінованим, коли АРТ було розпочато протягом 24 тижнів з моменту початку курсу лікування ТБ.

Виявлено тенденцію до зниження кількості виникнення СНІД-індикаторних захворювань в осіб з будь-якою кількістю лімфоцитів CD4 при порівнянні раннього та завчасного початку АРТ з її відтермінованим початком під час АМБТ. Додаткове дослідження осіб з кількістю лімфоцитів CD4<50 клітин/мм^3 показав подібні результати при порівнянні раннього та завчасного початку АРТ з її відтермінованим початком протягом 24 тижнів з початку АМБТ.

Проте загалом відзначено статистично значуще збільшення частоти виникнення СВІС серед пацієнтів, які розпочали АРТ протягом 8 тижнів, порівняно з відтермінованим початком АРТ незалежно від кількості лімфоцитів CD4, а також порівняно до результатів додаткового дослідження, що проводили серед пацієнтів з кількістю лімфоцитів CD4<50 клітин/мм^3. Також було проведено окреме додаткове дослідження із застосуванням доказових даних високої якості з п'яти РКД з метою оцінювання показників смертності, пов'язаної із СВІС. Хоча і було відзначено статистично значуще збільшення показників смертності, пов'язаної із СВІС, кількість смертельних випадків була невеликою (9/335) порівняно із загальною кількістю летальних випадків.

Урахування підгруп

Спираючись на наведені вище доказові дані, АРТ слід починати в усіх ЛЖВ з ТБ незалежно від кількості клітин CD4, враховуючи переваги раннього початку АРТ в цілому. Проведення безпосереднього порівняння лікувального ефекту при початку АРТ протягом 2 тижнів та через 2 тижні, але не пізніше 8 тижнів від початку АМБТ, було недоцільним. Проте початок АРТ протягом 2 тижнів є важливим для пацієнтів з кількістю лімфоцитів CD4<50 клітин/мм^3, оскільки показники смертності у цій групі особливо високі. Неможливість визначення кількості лімфоцитів CD4 не повинна перешкоджати початку АРТ.

Дані з переглянутих досліджень спочатку включали дорослих та підлітків, що не були розподілені за віком, отже не було можливості визначити ефект раннього початку АРТ серед дітей з ВІЛ-асоційованим ТБ. Проте, за

даними одного обсерваційного дослідження, проведеного у Південній Африці, відзначено підвищення показника смертності та погіршення вірусологічної відповіді у дітей з ВІЛ-асоційованим ТБ при початку АРТ більше ніж через 8 тижнів після початку АМБТ, зокрема у дітей з тяжкою імуносупресією. Таким чином, даною настановою підтверджуються наявні наполегливі рекомендації, розроблені у 2010 р., засновані на доказових даних низької якості.

Необхідно проявляти обережність за наявності у ЛЖВ туберкульозного менінгіту, оскільки негайний початок АРТ значною мірою пов'язаний з виникненням більш важких побічних реакцій порівняно з ситуацією, коли АРТ починають через 2 міс після початку АМБТ.

Дані рекомендації також стосуються пацієнтів з підозрюваним або підтвердженим МЛС-ТБ.

Рекомендації щодо впровадження

Необхідно проводити ретельне спостереження за пацієнтами для оцінювання виникнення побічних реакцій, пов'язаних з комплексним прийомом препаратів та ТБ-асоційованим СВІС, який часто виникає у пацієнтів з ТБ, що розпочинають АРТ, але він зазвичай не потребує лікування. Зацікавлені сторони та надавачі послуг повинні розробити та впровадити механізми для забезпечення можливості проведення АМБТ разом з АРТ, бажано в одному закладі, приділяючи особливу увагу інтегрованій та зосередженій на потребах пацієнта медичній допомозі. *Див.* розділ 6.10.2 «Проведення АРТ в протитуберкульозних закладах та АМБТ у закладах, що надають допомогу при ВІЛ-інфекції» у виданні ВООЗ «Зведена настанова із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції».

Коментар Робочої Групи:

Згідно з Консолідованими настанови ВООЗ з профілактики, тестування, лікування, надання послуг та моніторингу ВІЛ-інфекції: рекомендації щодо підходів до громадського здоров'я (липень 2021р.) у ЛЖВ з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ слід розпочати АРТ якомога швидше, протягом двох тижнів від початку лікування ТБ незалежно від кількості клітин CD4 за винятком випадків, коли наявні ознаки та симптоми менінгіту.

3.5. Ефективність курсу лікування туберкульозу тривалістю понад 8 міс порівняно зі стандартизованим 6-місячним курсом лікування у пацієнтів з чутливим до лікарських засобів туберкульозом легень та коінфекцією ВІЛ/ТБ

Рекомендація

3.6. Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів з чутливим до лікарських засобів ТБ легень, які знаходяться на АРТ під час лікування ТБ, рекомендовано

стандартизований 6-місячний курс лікування, на відміну від подовженого курсу лікування протягом 8 міс або довше.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування **та доказові дані**

Усі ЛЖВ, особливо пацієнти з ТБ, повинні отримувати АРТ. У пацієнтів-ЛЖВ, які успішно проходять АРТ, не слід очікувати більш несприятливої відповіді на лікування порівняно з неінфікованими пацієнтами. Тому для ЛЖВ з чутливим до лікарських засобів ТБ слід призначати лише 6-місячний курс лікування ТБ із застосуванням рифампіцину. *Див.* публікації ВООЗ «Застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» та «Стратегія ВООЗ щодо спільної діяльності у лікуванні ТБ/ВІЛ: настанова для національних програм та інших зацікавлених сторін».

Несприятливі наслідки, пов'язані з подовженням періоду лікування ТБ, включають збільшення навантаження від двох або більше додаткових місяців прийому лікарських засобів, підвищення рівня токсичності та взаємодії лікарських засобів у разі подовженого періоду лікування, а також ризик пов'язаної з ВІЛ-статусом стигматизації, якщо виявиться, що пацієнту призначено схему лікування, рекомендовану для ЛЖВ.

Урахування підгруп

Якщо пацієнту з ВІЛ/ТБ ще не призначено АРТ, насамперед необхідно забезпечити її ранній початок. За даними систематичного огляду результатів лікування ТБ у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ, при дослідженні підгрупи ЛЖВ з ТБ, які не проходили АРТ, було виявлено значно вищу частоту виникнення рецидивів серед осіб, що проходили лікування із застосуванням рифампіцину протягом 6 міс, порівняно з пацієнтами, що проходили лікування із застосуванням рифампіцину протягом понад 8 міс. Але якщо пацієнти проходили хоча б якийсь курс АРТ, ця різниця зникала. Частота невдачі лікування та рівень смертності не відрізалися між пацієнтами, що проходили лікування із застосуванням рифампіцину протягом 6 міс, та пацієнтами, що проходили лікування із застосуванням рифампіцину протягом понад 8 міс. Цей висновок залишається вірним незважаючи на те, отримували пацієнти АРТ чи ні.

Рекомендації щодо впровадження

На сьогодні нові рекомендації з впровадження, що виходять за межі чинних стандартизованих схем лікування, відсутні. Можливо, національним програмам необхідно тісніше співпрацювати з програмами лікування ВІЛ для подальшого розширення масштабів тестування на ВІЛ та охоплення АРТ пацієнтів з ТБ.

Моніторинг та оцінювання

Наразі відсутні нові рекомендації, що виходять за межі чинних стандартизованих схем лікування. З огляду на урахування підгруп,

національні програми з контролю ТБ можуть провести моніторинг частоти виникнення рецидивів у такій групі пацієнтів з ТБ.

Коментар Робочої Групи:

За період лікування чутливого ТБ легень та/або органів дихання пацієнт повинен прийняти не менше 180 добових доз АМБП. У разі, коли стався пропуск деякої кількості доз (але не більше двох місяців поспіль), лікування продовжують, доки хворий не отримає усі 60 доз препаратів протягом ІФ та 120 доз препаратів протягом ПФ лікування.

Робоча Група рекомендує наступну тактику для подовження основного курсу хіміотерапії випадків ТБ, який застосовується в останні роки. Критерієм для подовження ІФ до 90 доз у людей з чутливим до лікарських засобів ТБ легень та/або органів дихання є продовження бактеріовиділення за мазком після 60 доз за умови збереження чутливості від початку лікування, а також (незалежно від бактеріовиділення) при поширеному двобічному процесі або ураженні понад 50% легеневої тканини та/або деструктивних формах ТБ (деструкція понад 3 см або множинні деструкції – понад трьох – за умови, якщо пацієнту виконано комп'ютерну томографію (КТ); якщо пацієнту проводили тільки оглядову рентгенографію (без даних КТ), враховується тільки поширеність процесу).

Подальшу тактику лікування пацієнтів також визначають залежно від результатів гТМЧ та/або фТМЧ до АМБП першого ряду, проведеного на зразку, взятому наприкінці 2-го місяця лікування.

Понад 90 доз на ІФ за стандартною схемою у хворих з чутливим ТБ не призначають. У виняткових випадках при збереженні бактеріовиділення після 90 доз можливим є продовження ІФ до 120 доз – тільки за рішенням лікарського консиліуму на основі індивідуалізованого оцінювання співвідношення користь/ризик та за умови наявності вагомого клінічного обґрунтування (наявні ознаки позитивної динаміки, зменшення обсягу бактеріовиділення).

3.6. Застосування ад'ювантних стероїдів при лікуванні позалегеневого туберкульозу

Рекомендація

3.7. Для пацієнтів з туберкульозним менінгітом рекомендовано проводити початкову терапію із застосуванням ад'ювантних кортикостероїдів, дексаметазону або преднізолону, протягом 6–8 тижнів.
(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

3.8. Для пацієнтів з туберкульозним перикардитом рекомендовано проводити початкову терапію із застосуванням ад'ювантних кортикостероїдів.

(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування **та доказові дані**

Доказові дані РКД пацієнтів з туберкульозним менінгітом, які було використано у систематичному огляді, свідчать про нижчі рівні смертності або тяжкої форми інвалідності, а також нижчу частоту виникнення рецидивів захворювання, у разі лікування пацієнтів стероїдами спільно з АМБП. Рівень смертності підвищувався залежно від стадії туберкульозного менінгіту (тобто, залежно від ступеня тяжкості захворювання). Крім того, серед пацієнтів, які приймали стероїдні препарати, відзначено нижчий рівень виникнення побічних реакцій або небезпечних побічних реакцій, включаючи гепатити важкого перебігу.

За даними систематичного огляду доказових даних досліджень пацієнтів з туберкульозним перикардитом, відзначено перевагу лікування стероїдами з огляду на показники смертності, розвиток констриктивного перикардиту та прихильність до лікування. Під час розгляду результатів окремих досліджень, останнє дослідження з найбільшою кількістю пацієнтів (1400) – дослідження з лікування перикардитів – не виявлено переваги застосування стероїдів. Проте ускладнюючим фактором отримання таких результатів була наявність ВІЛ-інфекції. У зазначеному дослідженні, 67% пацієнтів були ВІЛ-позитивними та лише 14% проходили АРТ. Виникає питання, чи могли пацієнти з послабленим імунітетом мати інші переваги від прийому стероїдів порівняно до пацієнтів з негативним ВІЛ-статусом або ЛЖВ, які проходять АРТ? У рамках зазначеного дослідження проводили додатковий аналіз лише ВІЛ-негативних пацієнтів, результати якого свідчать про наявність незначної переваги при застосуванні стероїдів з огляду на показники смертності. Проте взаємозв’язок між наявністю ВІЛ-інфекції та прийомом стероїдів є складним; в іншому дослідженні, за участі 58 ВІЛ-позитивних пацієнтів, було виявлено, що прийом стероїдів призводив до зниження рівня смертності. Слід зазначити, що в інших дослідженнях, які брали до уваги при розробці цих рекомендацій, питання ВІЛ-інфекції та смертності досліджено не було.

Експертна комісія вважає, що перевага відносно попередження розвитку констриктивного перикардиту переважає потенційну шкоду від лікування кортикостероїдами.

Урахування підгруп

Стероїди слід призначати незалежно від ступеня тяжкості менінгіту. Щодо застосування стероїдів при туберкульозному перикардиті, лише в одному дослідженні відзначено підвищення рівня виникнення ВІЛ-асоційованих онкозахворювань (неходжкінської лімфоми та саркоми Капоші). Проте виявилося, що цей зріст був пов’язаний з одночасним проведенням імунотерапії (*M. indicus pranii*).

Рекомендації щодо впровадження

Лікарі повинні призначати прийом стероїдів перорально, якщо відсутні внутрішньовенні лікарські форми.

Моніторинг та оцінювання

Додаткові рекомендації, що виходять за межі чинних стандартизованих схем лікування, відсутні.

3.7. Емпіричне застосування схеми лікування категорії II за класифікацією ВООЗ для пацієнтів, що потребують повторного курсу лікування туберкульозу

Рекомендація

3.9. Пацієнтам, що потребують повторного курсу лікування ТБ, не рекомендовано знов призначати схему лікування категорії II[21], натомість рекомендовано провести ТМЧ для обрання нової схеми лікування.
(Досвід найкращих практик)

Обґрунтування **та доказові дані**

У ході систематичного огляду, що проводили для складання даної настанови, було виявлено лише опосередковані доказові дані обсерваційних (аналіз когорти з випадками повторного лікування) та нерандомізованих контрольованих досліджень. В жодному із зазначених досліджень не було компаратору (контрольної групи) для проведення безпосереднього порівняння між схемою лікування категорії II та іншою схемою для пацієнтів, які вже проходили курс лікування ТБ. За результатами систематичного огляду, емпіричне застосування схеми лікування категорії II для пацієнтів, які потребували повторного лікування ТБ, при невідомій резистентності до ізоніазиду та рифампіцину призвело до неприйнятно низького рівня ефективності лікування (середнє значення ефективності лікування становило 68%). Враховуючи глобальні цілі щодо ефективності лікування ТБ, рівень ефективності, що складає 68%, є неприйнятним. Крім того, за даними інших систематичних оглядів результатів РКД та когортних досліджень (одне з них було проведено у 2009 р., а інше – оновлено для забезпечення доказової бази при розробці даної настанови), відзначено, що при лікуванні за схемою категорії II у пацієнтів з підтвердженою резистентністю до ізоніазиду показники розвитку хіміорезистентності були значно вищими, ніж у пацієнтів з чутливістю до ізоніазиду. Це свідчить про те, що застосування схеми лікування категорії II сприяє розвитку хіміорезистентності.

Хоча кількість даних щодо виникнення побічних реакцій на сьогодні є недостатньою, загальновідомим є факт, що стрептоміцин викликає побічні реакції, включаючи ототоксичність та нефротоксичність. Крім того, оскільки побічні ефекти від застосування аміноглікозидів накопичуються протягом життя, прийом стрептоміцину при застосуванні неефективної схеми лікування

[21]Схема, що раніше була рекомендована ВООЗ для пацієнтів, які потребували повторного курсу лікування ТБ внаслідок переривання курсу лікування або виникнення рецидиву захворювання: 2HRZES/1HRZE/5HRE або 2HRZES/1HRZE/5(HRE)$_3$.

(тобто, схеми лікування категорії II) підвищує вірогідність виникнення побічних реакцій у пацієнта, якщо пізніше такому пацієнту необхідно призначити лікування від ЛС-ТБ за допомогою ін'єкційних препаратів другого ряду.

Доступних доказових даних, зібраних в результаті проведення систематичних оглядів, було недостатньо для того, щоб Група з розробки настанови могла сформулювати рекомендації на основі системи GRADE для даного випадку. Після ретельних обговорень, члени Групи вирішили, що найкращим варіантом вирішення цього питання буде надання рекомендацій на основі досвіду найкращих практик. За даними літератури, досвід найкращих практик може бути використаний замість підходу GRADE, та, насправді, цей досвід є більш вагомим за підхід GRADE, враховуючи певні умови. Група вважає, що враховуючи тяжкі наслідки застосування схеми лікування категорії II внаслідок наведених нижче причин та враховуючи, що непрямі доказові дані чітко вказують на небажаність продовження застосування схеми лікування категорії II, проведення РКД для порівняння результатів лікування за схемою категорії II та іншою схемою лікування було б неетичним. Цю рекомендацію необхідно прийняти як стратегію і більше не призначати пацієнтам схему лікування категорії II.

Є декілька причин, чому надалі не слід застосовувати схему лікування категорії II. Із розширенням застосування ТМЧ, стало загальною практикою його проведення в осіб, які перервали лікування або в яких відзначено рецидив захворювання, та прийняття рішення щодо схеми лікування на основі результатів тестування. Емпіричне призначення схеми лікування категорії II без проведення ТМЧ може призвести до нерівності у підході до лікування різних пацієнтів, відтермінування відповідного лікування ЛС-ТБ (що прискорює розвиток резистентності та призводить до гірших результатів лікування у пацієнтів з ЛС-ТБ, погіршуючи тим самим загальну ситуацію щодо ТБ у суспільстві) та, якщо у пацієнта чутлива до лікарських засобів форма захворювання, це спричинить зайвий токсичний вплив на нього при застосуванні стрептоміцину.

Одним з основних принципів лікування ТБ є уникнення додавання одного препарату до неефективної схеми лікування. Додавання стрептоміцину до раніше неефективної схеми лікування із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду порушує цей принцип і прискорює розвиток хіміорезистентності, призводячи до неможливості призначення стрептоміцину у схемі другого ряду при лікуванні МЛС-ТБ. Пацієнти, які перервали АМБТ із застосуванням препаратів першого ряду або у яких відбувся рецидив захворювання, зазнають вищого ризику розвитку хіміорезистентності, ніж нові пацієнти з ТБ. Застосування схеми лікування категорії II у цих пацієнтів протирічить базовому принципу лікування та прискорює розвиток хіміорезистентності.

Група має занепокоєння щодо лікування пацієнтів з монорезистентністю до ізоніазиду. Тест Xpert® MTB/RIF є найбільш

розповсюдженим ТМЧ, що виявляє чутливість до рифампіцину, але за допомогою цього тесту не можна перевірити резистентність до ізоніазиду. Пацієнти з резистентністю до ізоніазиду зазнають вищого ризику розвитку додаткової резистентності до лікарських засобів. Надавачі медичних послуг повинні бути пильними щодо можливості розвитку резистентності до ізоніазиду та, якщо є підозра, слід провести тест на чутливість до ізоніазиду та після цього призначити відповідну схему лікування, уникаючи призначення схеми лікування категорії II. Подальша настанова ВООЗ щодо лікування пацієнтів з монорезистентністю до ізоніазиду, особливо при застосуванні фторхінолону, зараз знаходиться у процесі розробки.

Урахування підгруп

Відсутнє.

Рекомендації щодо **впровадження**

Пацієнти, які потребують призначення повторного курсу лікування, повинні пройти швидкий молекулярний тест або ТМЧ задля визначення, щонайменше, резистентності до рифампіцину та, бажано, ізоніазиду.

Спираючись на результати ТМЧ, можна повторити стандартизований курс лікування препаратами першого ряду (2HRZE/4HR), якщо не зазначено резистентність до цих препаратів у медичній карті пацієнта; якщо було виявлено резистентність до рифампіцину, слід призначати схему для лікування МЛС-ТБ відповідно до нещодавньої настанови ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ.

Якщо причиною перерви попереднього курсу лікування пацієнтом був дефіцит препаратів, виникнення побічних реакцій на АМБП або недостатня санітарно-просвітницька робота з пацієнтом/надавачем послуг, ці проблеми повинні бути врегульованими.

Моніторинг та оцінювання

Додаткові рекомендації, що виходять за межі чинних стандартизованих схем лікування, відсутні.

РОЗДІЛ 4. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПІДТРИМКИ ПАЦІЄНТІВ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ «НАСТАНОВИ ВООЗ З ЛІКУВАННЯ ЧУТЛИВОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА НАДАННЯ ВІДПОВІДНИХ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ ПАЦІЄНТАМ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ» (2017))

4.1. Надання комплексних послуг для пацієнтів з чутливим та лікарсько-стійким туберкульозом: ефективність догляду та підтримки пацієнтів

Рекомендації

4.1. Рекомендовано забезпечити навчання пацієнтів та консультування щодо захворювання й формування прихильності до лікування для пацієнтів, які проходять курс лікування ТБ.
(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

4.2. Рекомендовано запропонувати комплекс втручань з формування прихильності до лікування[22] пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором способу прийому лікарських засобів[23].
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

4.3. Рекомендовано запропонувати один або декілька з наступних заходів щодо формування прихильності до лікування (комплементарні та не взаємовиключні) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:

а) відстеження[24] або контроль за прийомом лікарських засобів із застосуванням цифрових технологій[25] *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*;
б) матеріальна підтримка пацієнта[26] *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)*;
в) психологічна підтримка пацієнта[27] *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*;
г) навчання персоналу[28] *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*.

---

[22]Заходи з формування прихильності до лікування включають соціальну підтримку, наприклад, надання матеріальної допомоги (продукти харчування, грошова винагорода, оплата проїзду тощо), психологічну підтримку, нагляд, наприклад, візити до місця проживання пацієнта або залучення цифрових технологій (SMS-повідомлення, телефонні дзвінки), моніторинг прийому лікарських засобів та навчання персоналу. Такі втручання обирають на основі оцінювання індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів закладу охорони здоров'я/надавачів медичних послуг та умов впровадження.

[23]Варіанти нагляду за лікуванням включають DOT, VOT, нещоденне DOT (наприклад, нагляд за прийомом не кожної дози, а одноразово або кілька разів на тиждень) або лікування без нагляду.

[24]Відстеження означає спілкування з пацієнтом, включаючи SMS-повідомлення, телефонні дзвінки (голосові повідомлення) або візити до місця проживання пацієнта.

[25]Контроль за прийомом препаратів може здійснюватися за допомогою цифрового приладу, що вимірює час між відкриванням боксу з лікарськими засобами та може мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS-повідомлення для нагадування пацієнту про необхідність прийняти ліки з записом часу відкривання боксу.

[26]Матеріальною підтримкою може бути надання продуктів харчування або фінансової підтримки, наприклад, годування, продуктові корзини, харчові добавки, продовольчі купони, пільговий проїзд, грошова допомога, житлові пільги або фінансова винагорода. Така підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їх опікунів на доступ до медичного обслуговування та, можливо, має на меті пом'якшення наслідків втрати доходу у зв'язку із захворюванням.

[27]Психологічна підтримка може включати психологічні консультації або групи взаємодопомоги.

[28]Навчання персоналу може здійснюватися через навчання формуванню прихильності, включаючи схеми або візуальні пам'ятки, навчальні та комп'ютерні засоби для нагадування і допомоги у прийнятті рішень.

4.4. Рекомендовано пропонувати пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, наступні варіанти нагляду за лікуванням:

а) DOT на рівні громади або за місцем проживання на відміну від DOT у закладі охорони здоров'я або лікування без нагляду *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)*;

б) DOT під наглядом надавачів медичних послуг, які пройшли відповідне навчання[29], на відміну від DOT під наглядом членів родини або лікування без нагляду *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*;

в) лікування ТБ під безпосереднім наглядом за прийомом АМБП з використанням відеотехнологій та зв'язку (VOT) може замінити DOT у разі доступності технологій відеозв'язку, якщо можливо належним чином організувати та забезпечити все необхідне для цього нагляду надавачами медичних послуг та пацієнтами *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

Обґрунтування та доказові дані

Контрольоване лікування

На сьогодні ВООЗ визначає DOT як нагляд за лікуванням у реальному часі, який проводить будь-яка особа, що спостерігає за прийомом лікарських засобів пацієнтом. Нагляд за лікуванням необов'язково повинен здійснюватися медпрацівником, це може бути друг, родич або особа, яка призначена наглядачем за лікуванням або опікуном. Нагляд за лікуванням може також здійснюватися шляхом відео-спостереження у реальному часі або відеозапису. Проте у даному документі DOT визначено як контрольоване лікування під безпосереднім наглядом іншої особи, VOT – як відеоспостереження лікуванням за допомогою під відео-нагляду.

Залежно від дослідження, визначення, що є прихильністю до лікування, різнилося. Проте загалом прихильність до лікування визначається як прийом >90% лікарських засобів під безпосереднім наглядом іншої особи.

Систематичний огляд, що проводили для складання даної настанови, базувався на синтезі даних РКД та обсерваційних досліджень, при чому перевагу надавали результатам РКД. Порівняння результатів DOT та лікування без нагляду і додаткової підтримки проводили у межах стандартизованої стратегії лікування ТБ. DOT можна проводити за участі медпрацівника, члена родини або члена громади як вдома, так і на рівні громади, де проживає або працює пацієнт, або у клініці. Загалом, DOT проводили щоденно. Здебільшого Група враховувала дані РКД з систематичного огляду, але якщо такі дані були обмеженими або недоступними, вивчали та представляли результати даних обсерваційних досліджень. Проте трактувати сукупність цих даних потрібно з обережністю через обмеження обсерваційних досліджень, пов'язані із впливом різних факторів. Наприклад, в обсерваційних дослідженнях без контрольної групи пацієнтам з більш важкою стадією захворювання або підвищеним ризиком

[29]Медпрацівники, які виконують функції, пов'язані з наданням медичної допомоги, пройшли відповідне навчання щодо надання цих послуг, але не отримали офіційної професійної або парапрофесійної освіти.

виникнення неприхильності до лікування з більшою вірогідністю призначали DOT, а пацієнтам з легшою стадією захворювання або меншою вірогідністю того, що в них не сформується прихильність до лікування, призначали лікування без нагляду. Те саме стосується і вибору місця, надавача послуг або інших заходів DOT у когортних дослідженнях.

Коли порівнювали лише DOT та лікування без нагляду, у пацієнтів, яким було призначено DOT, було відзначено кращі показники ефективності лікування, формування прихильності та конверсії мокротиння через 2 міс; також у пацієнтів цих груп відзначено дещо нижчі показники втрати їх з-під нагляду для подальшого спостереження та нижчі показники набутої хіміорезистентності. Проте серед пацієнтів, яким було призначено DOT, рецидиви спостерігали трохи частіше. Група з розробки настанови дійшла висновку, що наявні доказові дані були недостатньо узгодженими для ствердження про наявність переваги DOT порівняно з лікуванням без нагляду та навпаки. Проте ці дані продемонстрували, що в деяких підгрупах пацієнтів (наприклад, ЛЖВ з ТБ), в яких наявні фактори, що впливають на формування прихильності до лікування, існує більша вірогідність отримання переваг при застосуванні DOT, ніж серед інших пацієнтів; або що певні аспекти проведення DOT (наприклад, місце або надавач послуг), ймовірно, є ефективнішими за інші. Також відзначено, що у випадках, коли пацієнтів було залучено до заходів із формування прихильності до лікування (наприклад, різні заходи щодо інформування пацієнта, навчання персоналу, надання матеріальної та психологічної підтримки, відстеження та цифровий моніторинг прийому лікарських засобів) у поєднанні з DOT або лікуванням без нагляду, результати лікування були значно кращими порівняно з призначенням лише DOT або лікування без нагляду (*див.* нижче).

При проведенні огляду даних щодо DOT або лікування без нагляду у пацієнтів з ВІЛ/ТБ доступними були лише результати когортних досліджень, і більшість таких досліджень проводили до або відразу після початку ранньої АРТ у таких пацієнтів. Враховуючи наведене вище, DOT може проводитися різними людьми та за різних умов, включаючи нагляд у місці проживання, у клініці та, іноді, протягом першої ІФ лікування, у лікарні. В деяких дослідженнях було впроваджено заходи щодо матеріального заохочення або призначення DOT лише пацієнтам з вищим ризиком втрати з подальшого спостереження. В пацієнтів з ВІЛ/ТБ, які проходили курс лікування без нагляду, відзначено нижчі показники ефективності лікування, завершення курсу лікування та одужання. У таких групах спостерігали вищий рівень смертності, невдачі лікування та втрати з-під нагляду для подальшого спостереження. За доказовими даними, підгрупа пацієнтів з ВІЛ/ТБ отримала більше переваг від DOT, ніж пацієнти лише з ТБ, тому призначення самостійного прийому препаратів без нагляду для пацієнтів з ВІЛ/ТБ не рекомендовано. Підвищений ризик взаємодії лікарських засобів та більша тяжкість захворювання у цій когорті обумовлює значні переваги DOT над самостійним прийомом препаратів без нагляду.

У проведеному систематичному огляді також враховували дані щодо призначення DOT та самостійного прийому препаратів у пацієнтів з МЛС-ТБ. Але доступними були лише обмежені дані з когортного дослідження.

Порівняно з призначенням DOT, у пацієнтів з МЛС-ТБ, яким призначали лікування без нагляду, було відзначено вищі показники смертності та нижчі показники прихильності до лікування, а також нижчі показники завершення курсу лікування, проте різниця була незначною.

Надавачі послуг DOT

Для оцінювання ефективності надання послуг DOT порівняно із самостійним прийомом препаратів було проаналізовано дані РКД та обсерваційних досліджень. Надавачів послуг розподіляли на групи медпрацівників, призначених наглядачів та членів родини. До групи медпрацівників входив персонал різних рівнів системи охорони здоров'я, який пройшов навчання: медсестри, лікарі або представники громади, що пройшли спеціальне навчання. Призначеними наглядачами могли бути вчителі, волонтери з громади або традиційні цілителі. У разі призначення DOT за участі призначених наглядачів було відзначено вищі показники ефективності лікування та одужання, а також дещо нижчий рівень втрати пацієнтів з-під нагляду для подальшого спостереження, порівняно з лікуванням без нагляду. Проте, за даними одного когортного дослідження, відзначено вищі показники завершення курсу при лікуванні без нагляду порівняно з DOT за участі призначених наглядачів. У пацієнтів, яким було призначено DOT із залученням наглядачів-членів родини, відзначено вищі показники ефективності лікування та нижчі показники втрати з-під нагляду для подальшого спостереження порівняно з пацієнтами, які самостійно приймали препарати. При порівнянні DOT за участі медпрацівників та лікування без нагляду вищі показники одужання та формування прихильності до лікування, а також нижчі показники рецидивів та розвитку хіміорезистентності, спостерігали при DOT. Проте, за даними когортних досліджень, у разі призначення лікування без нагляду вищі показники завершення курсу лікування відзначено серед пацієнтів, що самостійно приймали препарати, порівняно з DOT за участі медпрацівників.

Також розглядали вплив надавачів послуг DOT на результати лікування. Порівнювали DOT за участі медпрацівників та призначених наглядачів. За даними літератури, доступними були лише дані обсерваційних досліджень. Значної різниці не відзначено, але було виявлено лише дещо вищі показники ефективності та нижчі показники смертності, невдачі лікування та втрати з-під нагляду для подальшого спостереження серед пацієнтів, які проходили DOT за участі призначених наглядачів, порівняно з медпрацівниками.

При порівнянні DOT за участі членів родини та за участі медпрацівників вищі показники смертності, втрати з-під нагляду для подальшого спостереження та невдачі лікування, а також нижчі показники ефективності лікування, одужання та формування прихильності до лікування, спостерігали у пацієнтів, DOT яких відбувалося за участі членів родин. Тому, незважаючи на те, що DOT за участі медпрацівника, призначеного наглядача та члена родини виявилося більш ефективним, порівняно з лікуванням без нагляду, для

DOT рекомендовано призначати наглядачів або медпрацівників, варіант призначення членів родини для нагляду за лікуванням слід розглядати в останню чергу.

Коментар Робочої Групи:

В Україні лікування хворих на ТБ є обов'язком лікарів і медичних сестер загальної практики сімейної медицини за призначенням та під наглядом спеціалістів з ТБ. Зокрема, у програмі медичних гарантій передбачено фінансування пакету «Супровід та лікування дорослих і дітей, хворих на туберкульоз, на первинному рівні медичної допомоги».

Місце проведення DOT

Було розглянуто дані РКД та обсерваційних досліджень для визначення того, як місце надання DOT впливає на результат. DOT може проводитися на рівні громади або у домашніх умовах та на рівні закладу охорони здоров'я. DOT на рівні громади або у домашніх умовах – це надання послуг з лікування на рівні громади, яка знаходиться недалеко від місця проживання або роботи пацієнта. DOT у закладі охорони здоров'я – це надання послуг з лікування у медичному центрі, клініці або лікарні. Відзначено випадки проведення DOT на рівні громади або у домашніх умовах за участі медпрацівників. При порівнянні місць проведення DOT вищі показники ефективності лікування, одужання, завершення курсу лікування та конверсії мокротиння через 2 міс, а також нижчі показники смертності та випадків небажаних результатів лікування, відзначено при проведенні DOT на рівні громади або у домашніх умовах, ніж при лікуванні у закладах охорони здоров'я.

За результатами РКД, при порівнянні DOT на рівні громади/у домашніх умовах та у закладі охорони здоров'я з лікуванням без нагляду значної різниці не виявлено. Проте, за даними когортних досліджень, відзначено вищі показники ефективності лікування і формування прихильності та нижчі показники втрати з-під нагляду для подальшого спостереження у разі проведення DOT на рівні громади/у домашніх умовах, ніж під час лікування без нагляду.

За даними обсерваційних когортних досліджень, також відзначено нижчі показники завершення курсу лікування та незначною мірою вищі показники невдачі лікування й втрати з-під нагляду для подальшого спостереження при DOT у закладах охорони здоров'я, ніж при лікуванні без нагляду.

Тому перевагу слід надавати DOT на рівні громади або у домашніх умовах на відміну від DOT у закладах охорони здоров'я та лікування без нагляду. Таким чином, підсумовуючи доказові дані щодо надавачів послуг та місця проведення DOT, рекомендовано проводити DOT у домашніх умовах або на рівні громади та за участі медпрацівника або призначеного наглядача, який пройшов відповідну підготовку. DOT у закладі охорони здоров'я та DOT

за участі членів родини, подібно до лікування без нагляду, є небажаним варіантом.

VOT

Щодо VOT було проведено лише два когортних дослідження у країнах з високим рівнем доходів, відсутні жодні дані щодо країн з низьким та середнім рівнями доходів. У цих дослідженнях порівнювали DOT та VOT у реальному часі. За даними результатів лікування пацієнтів, яким надавали послуги VOT, не відзначено статистично значущої різниці щодо завершення курсу лікування та рівня смертності порівняно з пацієнтами, яким було призначено DOT.

Незважаючи на деякі занепокоєння щодо непрямих доказових даних відносно VOT та враховуючи, що дослідження проводили у країнах з високим рівнем доходів, а також з огляду на невизначеність доказових даних щодо VOT, результати цих двох когортних досліджень свідчать про те, що DOT не є кращим за VOT методом лікування. DOT є стандартним методом надання послуг з лікування, якого намагаються дотримуватися при впровадженні багатьох програм, навіть якщо на практиці доводиться покладатися на самостійний прийом лікарських засобів багатьма пацієнтами без нагляду внаслідок нестачі ресурсів. Перевагою застосування VOT є можливість спостереження за формуванням прихильності до лікування на відстані – навіть у разі, якщо відвідання пацієнтом надавача послуг є неможливим внаслідок подорожі або з інших причин. VOT також легше підлаштувати під розклад людини, оскільки таке віртуальне спостереження може відбуватися у будь-який час протягом дня. Порівняно з DOT, за допомогою VOT можна досягти кращого рівня взаємодії з пацієнтом за меншу вартість, а також уникнути незручностей. VOT можна застосовувати додатково до DOT або замість DOT чи іншого варіанту лікування. Наприклад, не очікується, що VOT буде єдиним прийнятним методом контрольованого лікування пацієнта протягом усього курсу.

Крім того, технології, необхідні для проведення VOT (швидкісний Інтернет та наявність смартфону), стають все більш доступними в умовах обмеження ресурсів. Також можливості для проведення VOT постійно розвиваються (наприклад, розширення можливостей зв’язку у реальному часі, окрім можливості записувати відео), тому ймовірним є очікування появи нових доказових даних та досвіду найкращих практик, особливо під час проведення чинних РКД. Переваги VOT можуть стати більш очевидними, оскільки програми мають змогу обирати ті форми VOT, що найкраще задовольняють їх потреби. Насправді, VOT може бути особливо корисним для полегшення навантаження на систему охорони здоров’я у країнах з низьким або середнім рівнем доходів.

Пакет комплексних втручань з формування прихильності до лікування

Для оцінювання ефективності поєднання втручань з формування прихильності до лікування було проведено РКД та обсерваційні дослідження. Під час цих досліджень порівнювали результати пацієнтів, лікування яких проходило без нагляду або із застосуванням DOT у поєднанні із заходами з

формування прихильності до лікування, з результатами пацієнтів, які дотримувалися лише DOT або самостійно контролювали прийом лікарських засобів. У пацієнтів, які отримували пакет комплексних втручань з формування прихильності до лікування, було відзначено вищі показники ефективності лікування, завершення курсу лікування, одужання та прихильності до лікування, а також нижчі показники смертності та втрати з-під нагляду для подальшого спостереження. Поєднання різних втручань з формування прихильності до лікування наведено у таблиці 4.1. Це були різні заходи щодо навчання пацієнтів і персоналу, надання матеріальної допомоги (наприклад, забезпечення продуктами харчування, надання фінансової винагороди, оплати проїзду, бонусів за досягнення цілей лікування), психологічної підтримки та консультування. Заходи з формування прихильності до лікування також включали відстеження, наприклад, відвідування вдома, застосування цифрових засобів зв'язку (наприклад, SMS, телефонні дзвінки) або цифрового моніторингу прийому лікарських засобів. Ці заходи обирали на основі оцінювання індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавачів послуг та умов впровадження.

Таблиця 4.1. Заходи з формування прихильності до лікування

Захід	Описання
Просвітництво пацієнта	Просвітництво та консультування.
Навчання персоналу	Навчання, схеми або візуальні нагадування, навчальні та комп'ютерні засоби для нагадування та допомоги у прийнятті рішень.
Матеріальна підтримка	Надання продуктів харчування або фінансової допомоги (наприклад, годування, продуктові корзини, харчові добавки, продовольчі купони, пільговий проїзд, фінансова допомога, житлові пільги або фінансові винагорода). Надання такої підтримки стосується непрямих витрат пацієнтів або їх опікунів щодо доступу до медичного обслуговування та, можливо, має на меті пом'якшення наслідків втрати доходу у зв'язку з захворюванням.
Психологічна підтримка	Проведення психологічних консультацій або груп взаємодопомоги.
Відстеження	Спілкування з пацієнтом, зокрема за допомогою SMS-повідомлень, телефонних дзвінків (голосових повідомлень) або візитів до місця проживання пацієнта.
Цифровий моніторинг прийому препаратів	Цифровий прилад для контролю прийому препаратів вимірює час між відкриванням боксу з лікарськими засобами та може мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS для нагадування пацієнту про

	необхідність прийняти ліки з записом часу відкривання боксу.

Відстеження та застосування цифрових технологій замість VOT

Під час проведення РКД та обсерваційних досліджень застосовували різні методи відстеження, включаючи SMS, телефонні дзвінки або автоматичні нагадування в телефоні. Пацієнти, які пропустили прийом чи не прийшли за лікарськими засобами, отримували лист-нагадування або до них додому приходили медпрацівники. Також застосовували моніторинг прийому лікарських засобів або комп'ютерні системи у клініках, за допомогою яких медпрацівники відстежували пацієнтів. Цифрові прилади для контролю прийому препаратів вимірюють час між відкриванням боксу з лікарськими засобами та можуть мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS-повідомлення для нагадування пацієнту про необхідність прийняти ліки з записом часу відкривання боксу.

При застосування методів відстеження, відвідування вдома або спілкування за допомогою мобільного телефону (SMS або телефонні дзвінки) відзначено вищі показники ефективності лікування, формування прихильності до лікування та кращі результати конверсії мокротиння через 2 міс, а також нижчі показники смертності, втрати з-під нагляду для подальшого спостереження та розвитку хіміорезистентності.

При дослідженні ефективності заходів лише із застосуванням мобільного телефону (SMS або телефонні дзвінки) виявлено вищі показники ефективності лікування, одужання та кращі результати конверсії мокротиння через 2 міс, а також нижчі показники невдачі лікування, втрати з-під нагляду для подальшого спостереження, неприхильності до лікування та несприятливих результатів лікування, ніж за відсутності будь-яких втручань.

При застосуванні моніторингу прийому лікарських засобів відзначено вищі показники прихильності до лікування та більш сприятливі результати лікування; у разі впровадження моніторингу з надсиланням SMS також відзначено вищий рівень формування прихильності до лікування, ніж за відсутності будь-яких втручань. Проте слід зазначити, що для вивчення всіх даних щодо втручань із застосуванням цифрових технологій, доступною була лише обмежена кількість даних з одного невеликого РКД. Незважаючи на усі переваги втручань із застосуванням цифрових технологій та методів відстеження, включаючи VOT, все ж необхідно зберегти практику надання безпосередньої підтримки пацієнту із можливістю його взаємодії з медпрацівниками. Тому наведені втручання слід розглядати як засоби, що сприяють кращій комунікації з медпрацівником, але не замінюють інші втручання з формування прихильності до лікування. На практиці очікується, що SMS, телефонні дзвінки та VOT можуть замінити DOT на деякий період часу, але не на весь період лікування, сприяючи створенню пацієнт-орієнтованого підходу до лікування.

Втручання із застосуванням мобільних телефонів, трекерів та VOT також сприятимуть розширенню доступу до медичних послуг внаслідок

зменшення кількості візитів до клініки або відвідувань пацієнта вдома. Проте можливість пацієнтів брати участь у таких програмах залежить від їх проживання у районах з розвиненою телекомунікаційною інфраструктурою.

Коментар Робочої Групи:

Наразі в Україні доступ до цифрових приладів для контролю прийому препаратів (смарт-бокси) обмежений рядом пілотних регіонів.

Матеріальна підтримка пацієнтів

Вплив матеріальної підтримки досліджували у РКД та обсерваційних дослідженнях. Ці втручання включали: забезпечення їжею під час проведення DOT, щомісячне надання продовольчих купонів, продуктових корзин, харчових добавок та вітамінів. Продовольча підтримка пацієнтів та членів їх родин є важливим заохоченням для пацієнтів з ТБ, оскільки це знижує дуже великі для них витрати, пов'язані з захворюванням на ТБ. Надання продуктів харчування може бути не лише заохоченням, оскільки повноцінне харчування покращує результат лікування, підвищуючи імунітет. Іншими видами матеріальної підтримки можуть бути надання фінансової допомоги (у вигляді фінансового стимулювання), пільгового проїзду, грошової винагороди, житлових пільг або фінансових бонусів за досягнення цілей лікування.

У пацієнтів, що отримували матеріальну підтримку, відзначено вищі показники ефективності лікування, завершення курсу лікування та кращі результати конверсії мокротиння, а також нижчі показники невдачі лікування та втрати з-під нагляду для подальшого спостереження, ніж у пацієнтів, що не отримували такої підтримки. Слід зазначити, що усі наведені дослідження проводили у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, отже, вірогідно, такі заохочення за подібних умов мали значну цінність для пацієнтів. Проте надання матеріальної підтримки мало б значну цінність навіть для пацієнтів у країнах з вищим рівнем доходів, особливо в яких не налагоджено систему соціального забезпечення, адже ТБ – це хвороба бідності.

Відповідно до результатів проаналізованих досліджень, виявлено, що матеріальну підтримку, зазвичай, надавали найбільш вразливим групам населення, що і сприяло більш справедливому та рівному доступу пацієнтів до медичних послуг. Проте, якщо такі заохочення застосовують несправедливо, проблема нерівного доступу до послуг охорони здоров'я може навпаки погіршитися. Розподіл матеріальної підтримки, певно, залежить від національного контексту та може мати різний вплив всередині та між країнами.

Просвітницька робота або консультування пацієнтів

За даними огляду результатів РКД та обсерваційних досліджень було проведено аналіз переваг просвітницької роботи з пацієнтами. У пацієнтів, яких належним чином інформували або яким надавали консультації, було відзначено вищі показники щодо ефективності лікування, завершення курсу лікування, одужання та формування прихильності до лікування, а також нижчі

показники їх втрати з-під нагляду для подальшого спостереження. Слід зазначити, що у даному контексті «консультування» відноситься до просвітництва, а не до психологічної допомоги. Санітарно-просвітницька робота з пацієнтами може включати проведення усного чи письмового інструктажу медпрацівником або фармацевтом. Такий інструктаж може проводитися одноразово по завершенню ІФ лікування або під час кожного прийому протягом подальшого спостереження. До інструктажу може бути залученим медпрацівник або представник з соціальне оточення та члени родини пацієнта. Необхідно впевнитися, що просвітницька робота та консультування проводять відповідно до місцевих культурних норм. Крім того, може знадобитися докладання особливих зусиль при просвітництві пацієнтів з маргіналізованих груп населення.

Навчання персоналу

Навчання персоналу може включати навчання колегами, надання візуальних засобів, що допоможуть розпочати розмову з пацієнтом, інші засоби, що допоможуть у прийнятті рішень, такі як пам'ятки, а також навчання персоналу лабораторій. Результати впровадження такої практики було розглянуто у РКД та обсерваційних дослідженнях. При навчанні персоналу відзначено вищі показники ефективності лікування та дещо нижчі показники смертності та втрати пацієнтів з-під нагляду для подальшого спостереження. При навчанні персоналу результати лікування пацієнтів, вірогідно, покращаться, а будь-які можливі прояви стигматизації з боку медпрацівників щодо пацієнта знизяться, оскільки персонал краще розумітиме природу захворювання та лікування ТБ.

Психологічна підтримка

Психологічна підтримка може бути різною та включати групи взаємодопомоги, надання допомоги у припиненні вживання алкоголю та клуби для пацієнтів з ТБ. У пацієнтів, що отримували психологічну підтримку, відзначено вищі показники щодо завершення курсу лікування та одужання, а також нижчі показники щодо невдачі лікування та втрати з-під нагляду для подальшого спостереження. Проте у Групи з розробки настанови виникло занепокоєння щодо чинників, які можуть спровокувати конфлікт у таких дослідженнях через ступінь тяжкості захворювання в групах, що отримували підтримку. Крім того, розподіл пацієнтів за групами підтримки не завжди був рандомізованим.

Враховуючи ці дані, слід зазначити, що типи надання психологічної підтримки є дуже різними та не можуть відповідним чином бути відображеними у даному огляді. Щоб підвищити рівень доступу до послуг охорони здоров'я, психологічну підтримку насамперед слід надавати найбільш вразливим людям з маргіналізованих груп населення.

Урахування підгруп

Хоча оглянуті доказові дані не надають змоги зробити висновки щодо переваг DOT порівняно з лікуванням без нагляду та навпаки у пацієнтів з ТБ, під час аналізу підгрупи ЛЖВ з ТБ було відзначено чітку перевагу

застосування DOT з огляду на значне покращення результатів лікування. Вірогідно, що застосування DOT не є переважним для усіх пацієнтів, але, ймовірно, таке лікування забезпечить більше переваг у певних підгрупах пацієнтів з ТБ. Окрім групи пацієнтів з ВІЛ/ТБ, інші фактори або групи пацієнтів, в яких застосування DOT могло б з більшою або меншою вірогідністю вплинути на формування прихильності до лікування, в рамках цього систематичного огляду не розглядали.

Рекомендації щодо впровадження

Заходи з формування прихильності до лікування

Лише нагляду за лікуванням, вірогідно, буде недостатньо для забезпечення належних результатів лікування ТБ. Для їх досягнення необхідним є також впровадження додаткових втручань з формування прихильності до лікування. Просвітницьку роботу слід проводити з усіма пацієнтами, що проходять курс лікування ТБ. Також потрібно запропонувати пацієнтам з ТБ пакет інших заходів з формування прихильності до лікування, які слід обирати на основі визначення індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавача послуг та умов впровадження.

Щодо втручань із застосуванням телефону або відео-засобів, небажання використовувати нові технології може значно ускладнити реалізацію. Також можуть існувати побоювання щодо захисту особистих даних при використанні телефону, тому, можливо, слід розглянути застосування шифрування та інших засобів захисту приватного життя. Можливість реалізації цих типів втручань залежить від телекомунікаційної інфраструктури, доступності телефону та вартості зв’язку. Багато організацій розпочали такі програми, отже, програми з контролю ТБ можуть скористатися нагодою співпраці та консультування з іншими програмами з надання медичних послуг, які вже мають розвинену інфраструктуру.

Також, безпосередні виконавці (наприклад, національні або місцеві органи влади, партнери у галузі охорони здоров’я) можуть висловлювати небажання сплачувати витрати, пов’язані із заохоченням щодо лікування. Вони можуть схилятися більшою мірою до надання матеріальної підтримки меншим підгрупам, які зазнають особливо високого ризику (наприклад, пацієнти з МЛС-ТБ). Проте одним з компонентів Стратегії «Стоп ТБ» є забезпечення «соціального захисту та зниження рівня бідності» для пацієнтів з ТБ. Дана настанова наполегливо закликає до впровадження заходів зі «зниження навантаження внаслідок втрати доходу та покриття немедичних витрат на отримання й продовження лікування». Такі запропоновані заходи включають виплату соціальної допомоги, надання продовольчих купонів та продуктових наборів. За даними огляду, переваги надання матеріальної підтримки відповідають компонентам Стратегії «Стоп ТБ».

Для розподілу матеріальної підтримки необхідно долучити інфраструктури уряду та/або неурядові організації, включаючи механізми боротьби із шахрайством (наприклад, надійні та унікальні особисті

ідентифікатори) та ведення відповідного обліку, для забезпечення справедливого розподілу матеріальної допомоги серед людей, які найбільше її потребують. Країни мають самостійно обирати найбільш відповідні варіанти заохочень.

Проведення лікування

Проведення DOT на рівні громади або у домашніх умовах має більше переваг, ніж DOT в умовах закладу охорони здоров'я, але не за участі членів родини. DOT краще проводити вдома або на рівні громади за участі призначених наглядачів, що пройшли відповідне навчання, або медпрацівників. При проведенні DOT на рівні громади або у домашніх умовах за участі медпрацівника можуть виникати певні труднощі внаслідок необхідності великого штату медпрацівників, а також збільшення вартості трудовитрат та витрат на щоденний проїзд до місця розташування громади або місця проживання пацієнта. Забезпечення DOT на рівні громади або у домашніх умовах призначеним місцевим наглядачем, що пройшов спеціальне навчання, вважається більш доцільним. Також можливим варіантом є поєднання роботи медпрацівника та призначеного наглядача при проведенні DOT на рівні громади або у домашніх умовах. DOT на рівні громади або у домашніх умовах, вірогідніше, буде більш прийнятним та доступним для пацієнтів, ніж інші варіанти DOT. Але при проведенні DOT на рівні громади або у домашніх умовах все ще залишається актуальною проблема стигматизації. Пацієнт, якого регулярно відвідує вдома медпрацівник, може зазнавати соціального остракізму, а відчуття, що за ним постійно наглядають, може провокувати в нього почуття невпевненості. Більш прийнятними можуть бути інші форми DOT (наприклад, нагляд за участі родича або близького друга, які забезпечують емоційну підтримку), проте це все одно не вирішує проблеми стигматизації.

Внаслідок складної соціальної родинної динаміки, члени родини не завжди є найкращим вибором в якості наглядача за лікуванням, тобто прийнятність такого наглядача необхідно ретельно проаналізувати згідно кожного національного або місцевого контексту. Якщо члени родини наглядають за лікуванням, необхідним є проведення ретельної перевірки таких осіб та інструктажу. Також необхідно забезпечити додатковий нагляд з боку місцевих наглядачів або медпрацівників, оскільки, як вже було зазначено, члени родини в якості наглядачів не повинні бути єдиним варіантом при проведенні лікування. Пацієнти все одно потребуватимуть соціальної підтримки, навіть якщо DOT проводять за участі члена родини.

На початку лікування медпрацівник повинен врахувати наявність потенційних факторів ризику неналежної прихильності до лікування для прийняти рішення щодо вибору варіанту проведення лікування для пацієнта. Для деяких груп пацієнтів, в яких малоймовірним є формування належної прихильності до лікування, можливо, DOT матиме більше переваг, ніж

за інших умов. Ще одним фактором, який необхідно враховувати при виборі варіанту проведення лікування, є неспроможність дотримання DOT деякими пацієнтами через їх негнучкий графік роботи або певні зобов'язаннями. Будь-який варіант лікування, що пропонують пацієнту, повинен також супроводжуватися наданням відповідної медичної допомоги, включаючи регулярне отримання лікарських засобів для лікування ТБ, консультації з лікарем або іншими медпрацівниками, за необхідності, безкоштовне лікування ТБ та забезпечення надання пацієнту важливої інформації щодо лікування ТБ.

Моніторинг та оцінювання

Програми повинні намагатися визначити, чи підвищить надання матеріального стимулювання ефективність програми.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО «НАСТАНОВИ ВООЗ З ЛІКУВАННЯ ЧУТЛИВОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА НАДАННЯ ВІДПОВІДНИХ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ ПАЦІЄНТАМ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ» (2017))

1. Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/, accessed 27 February 2017).
2. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines. Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(7): e147–e195.
3. WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders 2012. (Document WHO/HTM/TB/2012.1) Geneva, World Health Organization. 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/, accessed 2 March 2017).
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, second edition. Geneva, World Health Organization. 2016 (http://www.who.int/hiv/ pub/arv/arv-2016/en/, accessed 02 March 2017).
5. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. (Document WHO/HTM/TB/2011.6). Geneva, World Health Organization. 2014 (http://who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/, accessed 02 March 2017).
6. WHO handbook for guideline development, second edition. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf, accessed 02 March 2017).
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008, 336(7652): 1049–1051.
8. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (Document WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva, World Health

Organization. 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf, accessed 02 March 2017).

9. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR et al; REMoxTB Consortium. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*, 2014, 371(17): 1577–1587.

10. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T et al; OFLOTUB/Gatifloxacin for Tuberculosis Project. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med*, 2014, 371(17): 1588–1598.

11. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PP, Churchyard GJ, Charalambous S et al; RIFAQUIN Trial Team. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*, 2014, 371(17): 1599–1608.

12. Jawahar MS, Banurekha VV, Paramasivan CN, Rahman F, Ramachandran R, Venkatesan P et al. Randomized clinical trial of thrice-weekly 4-month moxifloxacin or gatifloxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67030.

13. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed dose combination anti-tuberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2013, 42: 721–732.

14. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA et al. Fixed dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (5): CD009913.

15. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ*, 2001, 79(1): 61–68.

16. Milán-Segovia RC, Domínguez-Ramírez AM, Jung-Cook H, Magaña-Aquino M, Romero-Méndez MC, Medellín-Garibay SE et al. Relative bioavailability of rifampicin in a three-drug fixed-dose combination formulation. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(11): 1454–1460.

17. Hao LH, Guo SC, Liu CC, Zhu H, Wang B, Fu L et al. Comparative bioavailability of rifampicin and isoniazid in fixed-dose combinations and single-drug formulations. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(12): 1505–1512.

18. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2009, 6(9): e1000146.

19. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365(16): 1471–1481.

20. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, Maciel EL, Sewali B, Gitta P et al. Shortening treatment in adults with non-cavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(6): 558–563.

21. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G et al. Efcacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, 305(14): 1415–1423.

22. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, Iliayas S, Santhanakrishnan R, Menon PA et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(7): 743–751.

23. Mfnanga S, Kirenga B, Chanda D, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 563–571.

24. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/, accessed 02 March 2017).

25. Khan FA, Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD, Menzies D. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(9): 1288–1299.

26. Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, Yimer G, Makonnen E, Worku A et al. Efcacy and safety of antiretroviral therapy initiated one week after tuberculosis therapy in patients with CD4 counts <200 cells/µl: TB-HAART Study, a randomized clinical trial. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0122587.

27. Xavier Blanc F, Sok T, Laureillard D, Torand L, Rekacewicz D, Nerrienet E et al. for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1471–1481.

28. Havlir D, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba S et al. for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1482–1491.

29. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Tongyen S, Likanonsakul S, Suwanvattana P et al for the TIME Study Team. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME Study. *J Acquir Immune Defc Syndr*, 2012, 60: 377–383.

30. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatachi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G Bamber S et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome following antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients: findings from the SAPiT Trial. *Ann Intern Med*, 2012, 157(5): 313–324.

31. Shao H, Crump J, Ramadhani H, Uiso L, Ole-Nguyaine S, Moon A et al. Early versus delayed fixed dose combination abacavir/lamivudine/zidovudine in patients with HIV and tuberculosis in Tanzania. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009, 25(12): 1277–1285.

32. Sinha S, Shekhar R, Singh G, Shah N, Ahmad H, Kumar N et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 168.

33. Abdool Karim S, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1492–1501.

34. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, Nachega J. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015, 163: 32–39.

35. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, Chea S, Chan S, Borand L et al. Paradoxical tuberculosisassociated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS*, 2013, 27: 2577–2586.

36. Luetkemeyer A, Kendall M, Nyirenda M, Wu X, Ive P, Benson C et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A54221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defc Syndr*, 2014, 65: 423–428.

37. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Cole S, Adimora A, Behets F, Meyers T. Effect on mortality and viological response of delaying antiretroviral therapy initiation in children receiving tuberculosis treatment. *AIDS*, 2010, 24: 1341–1349.

38. Torok ME, Bich Yen NT, Hong Chau TT, Hoang Mai HT, Phu NP et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculosis meningitis. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(11): 1374–1383.

39. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Tavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med Assoc Tai*, 1996, 79(2): 83–90.

40. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis*, 1994, 75(3): 203–207.

41. Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. *Ann Trop Med Parasitol*, 2009, 103(7): 625–634.

42. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic fndings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics*, 1997, 99(2): 226–231.

43. Twaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1741–1751.

44. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (4): CD000526 (Review).

45. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(3): 223–237.

46. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F et al; IMPI Trial Investigators. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1121–1130.

47. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomized placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart*, 2000, 84(2): 183–188.

48. Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr*, 2006, 17(5): 233–238.

49. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. *S Afr Med J*, 1959, 33: 810–817.

50. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet*, 1988, 2(8614): 759–764.

51. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet*, 1987, 2(8573): 1418–1422.

52. Ananthakrishnan R, Kumar K, Ganesh M, Kumar AM, Krishnan N, Swaminathan S et al. The profile and treatment outcomes of the older (aged 60 years and above) tuberculosis patients in Tamilnadu, South India. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67288.

53. Bhagat VM, Gattani PL. Factors affecting tuberculosis retreatment defaults in Nanded, India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2010, 41(5): 1153–1157.

54. Hamusse SD, Demissie M, Teshome D, Lindtjørn B. Fifteen-year trend in treatment outcomes among patients with pulmonary smear-positive tuberculosis and its determinants in Arsi Zone, Central Ethiopia. *Glob Health Action*, 2014, 7: 25382.

55. Huang FL, Jin JL, Chen S, Zhou Z, Diao N, Huang HQ et al. MTBDRplus results correlate with treatment outcome in previously treated tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(3): 319–325.

56. Jones-López EC, Ayakaka I, Levin J, Reilly N, Mumbowa F, Dryden-Peterson S et al. Effectiveness of the standard WHO recommended retreatment regimen (category II) for tuberculosis in Kampala, Uganda: a prospective cohort study. *PLoS Med*, 2011, 8(3): e1000427.

57. Joseph N, Nagaraj K, Bhat J, Babu R, Kotian S, Ranganatha Y et al. Treatment outcomes among new smear positive and retreatment cases of tuberculosis in Mangalore, South India a descriptive study. *Australas Med J*, 2011, 4(4): 162–167.

58. McGreevy J, Jean Juste MA, Severe P, Collins S, Koenig S, Pape JW, Fitzgerald DW. Outcomes of HIV-infected patients treated for recurrent tuberculosis with the standard retreatment regimen. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(6): 841–845.

59. Mehra RK, Dhingra VK, Nish A, Vashist RP. Study of relapse and failure cases of CAT I retreated with CAT II under RNTCP – an eleven year follow up. *Indian J Tuberc*, 2008, 55(4): 188–191.

60. Mpagama SG, Lekule IA, Mbuya AW, Kisonga RM, Heysell SK. Te influence of mining and human immunodefciency virus infection among patients admitted for retreatment of tuberculosis in northern Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 93(2): 212–215.

61. Mukherjee A, Khandelwal D, Singla M, Lodha R, Kabra SK. Outcomes of category II antituberculosis treatment in Indian children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(10): 1153–1157.

62. Mukhopadhyay S, Sarkar AP, Sarkar S. A study on factors influencing treatment outcome of failure patients receiving DOTS in a district of West Bengal. *Indian J Public Health*, 2010, 54(1): 21–23.

63. Nabukenya-Mudiope MG, Kawuma HJ, Brouwer M, Mudiope P, Vassall A. Tuberculosis retreatment «others» in comparison with classical retreatment cases; a retrospective cohort review. *BMC Public Health*, 2015, 15: 840.

64. Nacef L, Saighi O. Pulmonary tuberculosis relapses: a report of 44 cases. *Eur Respir J*, 2011, 38: 2603.

65. Panigatti P, Ratageri VH, Shivanand I, Madhu PK, Shepur TA. Profle and outcome of childhood tuberculosis treated with DOTS an observational study. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(1): 9–14.

66. Rama Prakasha S, Suresh G, Ivor Peter D'sa, Shobha Shetty S, Ganesh Kumar S, Manamohan Shetty. Public private partnership as a treatment strategy for tuberculosis under DOTS in coastal south India. *Nitte University Journal of Health Science*, 2012, 1: 23–25.

67. Sarpal SS, Goel NK, Kumar D, Janmeja AK. Treatment outcome among the retreatment tuberculosis (TB) patients under RNTCP in Chandigarh, India. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(2): 53–56.

68. Sharma S, Sarin R, Khalid UK, Singla N, Sharma PP, Behera D. Te DOTS strategy for treatment of pediatric pulmonary tuberculosis in South Delhi, India. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(1): 74–80.

69. Sharma SK, Soneja M, Prasad KT, Ranjan S. Clinical profile & predictors of poor outcome of adult HIV-tuberculosis patients in a tertiary care center in North India. *Indian J Med Res*, 2014, 139(1): 154–160.

70. Takarinda KC, Harries AD, Srinath S, Mutasa-Apollo T, Sandy C, Mugurungi O. Treatment outcomes of adult patients with recurrent tuberculosis in relation to HIV status in Zimbabwe: a retrospective record review. *BMC Public Health*, 2012, 13 (12): 124.

71. Wahome E, Makori L, Gikera M, Wafula J, Chakaya J, Edginton ME, Kumar AM. Tuberculosis treatment outcomes among hospital workers at a public teaching and national referral hospital in Kenya. *Public Health Action*, 2013, 3(4): 323–327.

72. Yoshiyama T, Shrestha B, Maharjan B. Risk of relapse and failure afer retreatment with the Category II regimen in Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(11): 1418–1423

73. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2009, 6(9): e1000150.

74. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(2): 223–234.

75. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol*, 2015, 68(5): 597–600.

76. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet*, 1995, 345(8964): 1545–1548.

77. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999, (5): 552–557.

78. MacIntyre CR, Goebel K, Brown G V, Skull S, Starr M, Fullinfaw RO. A randomized controlled clinical trial of the efcacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9): 848–854.

79. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis Research Centre. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1997, 1(6): 509–517.

80. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTs for tuberculosis: a randomized controlled trial in Pakistan. *Lancet*, 2001, 357(9257): 664–669.

81. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet*, 1998, 352(9137): 1340–1343.

82. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomized controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(6): 550–554.

83. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self-administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomized trial at a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci*, 2002, 56(1): 19–21.

84. Akkslip S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Tailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3(12): 1061–1065.

85. Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel R. DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(5): 409–413.

86. Mathema B, Pande SB, Jochem K, Houston RA, Smith I, Bam DS, McGowan JE. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(10): 912–919.

87. Ormerod LP, Horsfeld N, Green RM. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(8): 662–665.

88. Tsuchida K, Koyanagi H. Outcome of directly observed therapy for tuberculosis in Yokohama City, Japan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(8): 730–734.

89. Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekharam VK et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Tuberc*, 2005, 52: 73–77.

90. Daniel OJ. Pre- and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teaching hospital experience. *Trop Doct*, 2006, 36(3): 163–165.

91. Okanurak K, Kitayaporn D, Wanarangsikul W, Koompong C. Effectiveness of DOT for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Bangkok, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(7): 762–768.

92. Abassi A, Mansourian AR. Efcacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Heal J*, 2007, 13(3): 664–669.

93. Siemion-Szcześniak I, Kuś J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. *Pneumonol Alergol Pol*, 2009, 77(1): 11–22.

94. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM et al; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res*, 2009, 10: 121.

95. Zvavamwe Z, Ehlers VJ. Experiences of a community-based tuberculosis treatment programme in Namibia: a comparative cohort study. *Int J Nurs Stud*, 2009, 46(3): 302–309.

96. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res*, 2009, 9: 169.

97. Abuaku B, Tan H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan, China. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(4): 281–287.

98. Ershova JV, Podewils LJ, Bronner E, Stockwell HG, Dlamini S, Mametja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. *South African Med J*, 2014, 104(5): 362–368.

99. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*, 1994, 330(17): 1179–1184.

100. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue chest service, 1987 to 1997. *Chest*, 2001, 120(5): 1514–1519.

101. Ollé-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. Te experience of Hôpital Albert Schweitzer. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(2): 137–141.

102. Pungrassami P, Johnsen SP, Chongsuvivatwong V, Olsen J. Has directly observed treatment improved outcomes for patients with tuberculosis in southern Thailand? *Trop Med Int Health*, 2002, 7(3): 271–279.

103. Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(5): 561–566.

104. Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B; DOTS Expansion Team. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(5): 544–549.

105. Radilla-Chávez P, Laniado-Laborín R. Results of directly observed treatment for tuberculosis in Ensenada, Mexico. Not all DOTS programs are created equally. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(3): 289–292.

106. Anuwatnonthakate A, Limsomboon P, Nateniyom S, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S et al. Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. *PLoS One*, 2008, 3(8): e3089.

107. Kapella BK, Anuwatnonthakate A, Komsakorn S, Moolphate S, Charusuntonsri P, Limsomboon P et al. Directly observed treatment is associated with reduced default among foreign tuberculosis patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(2): 232–237.

108. Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. *J Bras Pneumol*, 2011, 37: 223–231.

109. Ong'ang'o JR, Mwachari C, Kipruto H, Karanja S. The effects on tuberculosis treatment adherence from utilizing community health workers: a comparison of selected rural and urban settings in Kenya. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88937.

110. Das M, Isaakidis P, Armstrong E, Gundipudi NR, Babu RB, Qureshi IA et al. Directly-observed and self-administered tuberculosis treatment in a chronic, low-intensity conflict setting in India. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92131.

111. Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton DL, Chaulk CP, Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS*, 1994, 8(8): 1103–1108.

112. Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Naik PK. Directly-observed intermittent therapy versus unsupervised daily regimen during the intensive phase of antituberculosis therapy in HIV infected patients. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 937817.

113. Juan G, Lloret T, Perez C, Lopez P, Navarro R, Ramón M et al. Directly observed treatment for tuberculosis in pharmacies compared with self-administered therapy in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(2): 215–221.

114. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis H; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(4): 458–464.

115. Yen YF, Yen MY, Lin YP, Shih HC, Li LH, Chou P, Deng CY. Directly observed therapy reduces tuberculosis-specific mortality: a population-based follow-up study in Taipei, Taiwan. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79644.

116. Colvin M, Gumede L, Grimwade K, Maher D, Wilkinson D. Contribution of traditional healers to a rural tuberculosis control programme in Hlabisa, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9 Suppl. 1): 86–91.

117. Singh AA, Parasher D, Shekhavat GS, Sahu S, Wares DF, Granich R. Effectiveness of urban community volunteers in directly observed treatment of tuberculosis patients: a field report from Haryana, North India. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(6): 800–802.

118. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, Jongpaibulpatana J, Anuwatnonthakate A. Effectiveness of and results from directly observed treatment of tuberculosis patients by health-care workers vs family members, Vachira Phuket Hospital, 2005–2006. *J Heal Syst Res*, 2008, 2(2).

119. Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of anti-tuberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. *Public Health Action*, 2013, 3(3): 230–234.

120. Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa's increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? Directly observed therapy. *Trop Med Int Health*, 1997, 2(7): 700–704.

121. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Health*, 2003, 8(3): 204–210.

122. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomized controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(10): 1248–1254.

123. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpananthan S, Dlamini E, Newell J, Dlamini S. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health*, 2004, 9(5): 559–565.

124. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367(9514): 903–909.

125. Farmer P, Robin S, Ramilus S, Kim J. Tuberculosis, poverty, and «compliance»: lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect*, 1991, 6(4): 254–260.

126. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al; Tuberculosis Trials Consortium. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(12): 1360–1366.

127. Soares ECC, Vollmer WM, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V, Silva JS et al. Tuberculosis control in a socially vulnerable area: a community intervention beyond DOT in a Brazilian favela. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(12): 1581–1586.

128. Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, Aschalew M, Shargie EB et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. *PLoS One*, 2013, 8(5): 1–8.

129. Chan PC, Huang SH, Yu MC, Lee SW, Huang YW, Chien ST, Lee JJ; Taiwan Multidrug-Resistant Tuberculosis Consortium-TMTC. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57719.

130. Gärden B, Samarina A, Stavchanskaya I, Alsterlund R, Övregaard A, Taganova O et al. Food incentives improve adherence to tuberculosis drug treatment among homeless patients in Russia. *Scand J Caring Sci*, 2013, 27(1): 117–122.

131. Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest*, 1998, 114(5): 1239–1243.

132. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk ALC, Barnsley J, Arenovich T, van Lettow M et al. A knowledge translation intervention to improve tuberculosis care and outcomes in Malawi: a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Implement Sci*, 2015, 10: 38.

133. Datiko DG, Lindtjørn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5443.

134. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Heal Pharm*, 2007, 64(5): 497–506.

135. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration*, 2004, 72(4): 375–380.

136. Liefooghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran MB, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3(12): 1073–1080.

137. Baral SC, Aryal Y, Bhattrai R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public Health*, 2014, 14: 46.

138. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomized controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ*, 2009, 339: b4248.

139. Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Trials*, 2013, 14: 154.

140. Jahnavi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J*, 2010, 51(12): 957–962.

141. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane database Syst Rev*, 2011, (11): CD006086.

142. Álvarez Gordillo GC, Alvarez Gordillo J, Dorantes Jimenez J. Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso en Chiapas, México. *Pan Am J Public Heal*, 2003, 14(6): 402–408.

143. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through «TB clubs» in rural North Ethiopia. *Soc Sci Med*, 2003, 56(10): 2009–2018.

144. Dick J, Lombard C. Shared vision – a health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1997, 1(2): 181–186.

145. Banerjee A, Harries AD, Mphasa N, Nyirenda TE, Veen J, Ringdal T et al. Evaluation of a unified treatment regimen for all new cases of tuberculosis using guardian-based supervision. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(4): 333–339.

146. Becx-Bleumink M, Wibowo H, Apriani W, Vrakking H. High tuberculosis notification and treatment success rates through community participation in central Sulawesi, Republic of Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(10): 920–925.

147. Dobler CC, Korver S, Batbayar O, Oyuntsetseg S, Tsolmon B, Wright C et al. Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(6): 657–662.

148. Dudley L, Azevedo V, Grant R, Schoeman JH, Dikweni L, Maher D. Evaluation of community contribution to tuberculosis control in Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9): S48–S55.

149. Maciel EL, Guidoni LM, Brioshi AP, do Prado TN, Fregona G, Hadad DJ et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. *Rev Saúde Publica*, 2010, 44(2): 339–343.

150. Miti S, Mfungwe V, Reijer P, Maher D. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9 Suppl. 1): 92–98.

151. Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J, Moeti T, Binkin N, Kenyon T. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(9 Suppl. 1): S80–S85.

152. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *East Mediterr Heal J*, 2003, 9(4): 709–717.

153. Wares DF, Akhtar M, Singh S. DOT for patients with limited access to health care facilities in a hill district of Eastern Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(8): 732–740.

154. Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution – a study from New Delhi. *Ind J Tub*, 2003, 50: 143–150 (medind.nic.in/ibr/t03/i3/ibrt03i3p143.pdf, accessed 02 March 2017).

155. Kironde S, Meintjies M. Tuberculosis treatment delivery in high burden settings: does patient choice of supervision matter? *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(7): 599–608.

156. Van Den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE, Kibiki GS. Community vs. facility-based directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania's Kilimanjaro Region. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(12): 1524–1529.

157. Manders AJE, Banerjee A, Van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FML. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A study on adherence during the intensive phase. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(9): 838–842.

158. Akhtar S, Rozi S, White F, Hasan R. Cohort analysis of directly observed treatment outcomes for tuberculosis patients in urban Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(1): 90–96.

159. Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(5): 588–593.

160. Wade VA, Karnon J, Eliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: a mixed methods evaluation. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50155.

161. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. *J Med Assoc Tai*, 2013, 96(3): 365–373.

162. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B, Langer M. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q*, 1990, 17(3): 253–267.

163. Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugisho É et al. Implication communautaire aux soins tuberculeux dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso. *Santé Publique*, 2009, 21(5): 485–497.

164. Tiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 297(4): 380–386.

165. Hsieh C, Lin L, Kuo BI, Chiang C, Su W, Shih J. Exploring the efcacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Nurs*, 2008, 17(7): 869–875.

166. Atkins S, Lewin S, Jordaan E, Torson A. Lay health worker-supported tuberculosis treatment adherence in South Africa: an interrupted time-series study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(1): 84–89.

167. Iribarren S, Beck S, Pearce PF, Chirico C, Etchevarria M, Cardinale D et al. TextTB: a mixed method pilot study evaluating acceptance, feasibility, and exploring initial efficacy of a text messaging intervention to support TB treatment adherence. *Tuberc Res Treat*, 2013, 2013: 349394.

168. Krishnaswami K V, Somasundaram PR, Tripathy SP, Vaidyanathan B, Radhakrishna S, Fox W. A randomized study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in South India. *Tubercle*, 1981, 62(2): 103–112.

169. Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Srithanaviboonchai K, Plipat T. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2011, 42(6): 1444–1451.

170. Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment? *East Mediterr Health J*, 2003, 9(4): 702–708.

171. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S.Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Ind J Tub*, 1993, 40: 185–190 (www.lrsitbrd.nic.in/IJTB/Year%201993/October%201993/oct1993%20C.pdf).

172. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Med Care*, 1994, 32(4): 380–389.

173. Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(4): 313–319.

174. Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomized trial. *PLoS Med*, 2015, 12(9): e1001876.

175. Bronner LE, Podewils LJ, Peters A, Somnath P, Nshuti L, van der Walt M et al. Impact of community tracer teams on treatment outcomes among tuberculosis patients in South Africa. *BMC Public Health*, 2012, 12(1): 621.

176. Snidal SJ, Barnard G, Atuhairwe E, Ben Amor Y. Use of eCompliance, an innovative biometric system for monitoring of tuberculosis treatment in rural Uganda. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 92(6): 1271–1279.

177. Tomson KA, Cheti EO, Reid T. Implementation and outcomes of an active defaulter tracing system for HIV, prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT), and TB patients in Kibera, Nairobi, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2011, 105(6): 320–326.

178. Al-Hajjaj MS, Al-Khatim IM. High rate of non-compliance with anti-tuberculosis treatment despite a retrieval system: A call for implementation of directly observed therapy in Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(4): 345–349.

179. Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. *Telemed J E Health*, 2012, 18(1): 24–31.

180. Ngamvithayapong-Yanai J, Luangjina S, Nedsuwan S, Kantipong P, Wongyai J, Ishikawa N. Engaging women volunteers of high socioeconomic status in supporting socioeconomically disadvantaged tuberculosis patients in Chiang Rai, Tailand. *Western Pac Surveill Response J*, 2013, 4(1): 34–38.

181. Zou G, Wei X, Witter S, Yin J, Walley J, Liu S et al. Incremental cost-effectiveness of improving treatment results among migrant tuberculosis patients in Shanghai. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(8): 1056–1064.

182. Lu H, Yan F, Wang W, Wu L, Ma W, Chen J et al. Do transportation subsidies and living allowances improve tuberculosis control outcomes among internal migrants in urban Shanghai, China? *Western Pac Surveill Response J*, 2013, 4(1): 19–24.

183. Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M, Mei J. Providing fnancial incentives to rural-to urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. *Infect Dis Poverty*, 2012, 1(1): 9.

184. Cantalice Filho JP. Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes. *J Bras Pneumol*, 2009, 35(10): 992–997.

185. Sripad A, Castedo J, Danford N, Zaha R, Freile C. Effects of Ecuador's national monetary incentive program on adherence to treatment for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(1): 44–48.

186. Tsai WC, Kung PT, Khan M, Campbell C, Yang WT, Lee TF, Li YH. Effects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. *J Infect*, 2010, 61(3): 235–243.

187. Bock NN, Sales R, Rogers T, Devoe B. A spoonful of sugar: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5: 96–98.

188. Lewin S, Dick J, Zwarenstein M, Lombard CJ. Staff training and ambulatory tuberculosis treatment outcomes: a cluster randomized controlled trial in South Africa. *Bull World Health Organ*, 2005, 83(4): 250–259.

189. Safdar N, Hinderaker SG, Baloch NA, Enarson DA, Khan MA, Morkve O. Childhood tuberculosis deskguide and monitoring: An intervention to improve case management in Pakistan. *BMC Health Serv Res*, 2011, 11(1): 187.

190. Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G et al; Tomsk Tuberculosis Alcohol Working Group. Effectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in Tomsk, Russia. *Addiction*, 2013, 108(8): 1387–1396.

191. End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/tb/strategy/en/, accessed 02 March 2017).

192. Chan PC, Huang SH, Yu MC, Lee SW, Huang YW, Chien ST, Lee JJ; Taiwan Multidrug-Resistant Tuberculosis Consortium – TMTC. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients – a retrospective cohort study. *PloS One*, 2013, 8: e57719 (doi:10.1371/journal.pone.0057719).

193. Cox H. Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermid C, Poolman M et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18: 441–448 (doi:10.5588/ijtld.13.0742).

194. Gler MT Podewils LJ, Munez N, Galipot M, Quelapio MI, Tupasi TE. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16: 955–960 (doi:10.5588/ijtld.11.0502).

195. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B et al. Community-based care vs. centralized hospitalization for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19: 163–171 (doi:10.5588/ijtld.14.0369).

196. Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost-optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. *Trop Med Int Health*, 2016, 21: 176–182 (doi:10.1111/tmi.12648).

197. Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, Azevedo V, Wilkinson L, Ndjeka N et al. Impact of reduced hospitalization on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19: 172–178 (doi:10.5588/ijtld.14.0421).

198. Kerschberger B. Community-based drug resistant TB care: opportunities for scale-up and remaining challenges. (Unpublished)

199. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994–1997. *Chest*, 2001, 120: 343–348.

200. Ho J, Byrne A, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized treatment and care for patients with multidrug-resistant tuberculosis – a systematic review and meta-analysis. 2017. (Submitted for publication)

201. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (Document WHO/HTM/TB/2016.04). Geneva, World Health Organization. 2016 (http://who.int/tb/areas-of-work/drugresistant-tb/treatment/resources/en/, accessed 02 March 2017).

202. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (Document WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bedaquiline/en/, accessed 03 March 2017.

203. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (Document WHO/HTM/TB2014.23). Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/tb/features_archive/delamanid/en/, accessed 02 March 2017).

204. Alipanah N, Cattamanchi A, Menzies R, Hopewell PC, Chaisson RE, Nahid P. Treatment of non-cavitary pulmonary tuberculosis with shortened fluoroquinolone-based regimens: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(11): 1522–1528.

РОЗДІЛ 5. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ(ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 4 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ МОДУЛЬ 4: ЛІКУВАННЯ. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ (2020)

5.1. Схема лікування чутливого до рифампіцину, резистентного до ізоніазиду туберкульозу

Рекомендації

5.1. Пацієнтам з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким ТБ (Нрез-ТБ) рекомендовано призначення лікування із застосуванням рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду та левофлоксацину тривалістю 6 міс.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

5.2. Пацієнтам з підтвердженим Нрез-ТБ до схеми лікування не рекомендовано додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні лікарські засоби.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендації цього розділу дають відповідь на одне запитання PICO.

Запитання PICO 1 (Нрез-ТБ, 2018 р.)
Якими повинні бути склад та тривалість схеми лікування у пацієнтів з ізоніазид-резистентним ТБ (крім МЛС-ТБ) для підвищення ймовірності успіху лікування та зниження ризиків порівняно із призначенням схеми із застосуванням рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу протягом 6 міс або більше?

Для лікування пацієнтів з Нрез-ТБ застосовували рифампіцин, етамбутол та піразинамід із додаванням ізоніазиду або без нього. Під час перегляду доказових даних при розробці даної настанови порівнювали схеми лікування із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду ((H)REZ)[30] різної тривалості (наприклад, шестимісячні та довгострокові схеми). Крім того, при проведенні огляду доказових даних особливу увагу було приділено визначенню, чи можна покращити результати лікування пацієнтів з Нрез-ТБ, що отримують схеми лікування (H)REZ різної тривалості, додаванням фторхінолону або стрептоміцину.

Доказові дані, що використовували для визначення складу й тривалості схем, переважно було отримано з дослідження ІДП, зібраних з 33 баз даних із проаналізованою популяцією у 5418 пацієнтів з Нрез-ТБ. Усі дані, використані для розробки даної настанови, було отримано з обсерваційних досліджень, проведених у різних регіонах (33% – в Європі, 31% – в Америці, 26% – в Азії

[30]«(H)» вказує на те, що використання ізоніазиду є необов'язковим.

та 6% – в Африці)[31]. За даними проаналізованих ІДП, схеми лікування пацієнтів містили рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин, ізоніазид та фторхінолони; таким чином, можна винести рекомендації лише для схем, що містять ці АМБП. При проведенні оцінювання якості доказових даних з використанням заздалегідь встановлених критеріїв її було визначено як дуже низьку.

Тривалість застосування схеми (H)REZ. За результатами проведеного аналізу, в якому порівнювали схеми лікування (H)REZ тривалістю 6 міс (6(H)REZ) та понад 6 міс (>6(H)REZ), було визначено більшу ймовірність успішності лікування при застосуванні схеми 6(H)REZ, ніж >6(H)REZ. При проведенні подальшого аналізу не відзначено статистично значущої різниці у результатах лікування пацієнтів за схемою REZ тривалістю 6 міс (6REZ) та пацієнтів, які отримували схему REZ понад 6 міс (>6REZ). Оскільки дані не охоплювали застосування переривчастого дозування схем 6(H)REZ та >6(H)REZ, не можна зробити жодних висновків щодо порівняння переривчастих та щоденних схем лікування. Ефект тривалості застосування піразинаміду у схемі (H)REZ було розглянуто у контексті максимального зниження тривалості використання цього препарату. Скорочення застосування у лікуванні піразинаміду до <3 міс було пов'язано з гіршим результатом лікування, навіть при додаванні стрептоміцину (скориговане співвідношення шансів (сВШ): 0,4; 95% ДІ: 0,2–0,7). У 118 пацієнтів на фторхінолон-вмісних схемах, що отримували піразинамід менше 4 міс, відзначено вищі показники ефективності лікування, ніж у пацієнтів, що отримували 6(H)REZ, проте відмінність не була статистично значущою.

Тривалість застосування левофлоксацину. У підгрупі з 241 пацієнта, що отримували схему (H)REZ із додаванням фторхінолонів, середня тривалість застосування фторхінолону становила 6,1 місяця (інтерквартильний розмах (IQR): 3,5; 8,4), а для пацієнтів на схемі REZ – 9,0 місяця (IQR: 7; 11). Отже, схоже, що тривалість лікування в обсерваційних дослідженнях, з яких було отримано ІДП, базувалася на завершенні 6-місячного лікування фторхінолонами.

Виникнення медикаментозної резистентності. За даними аналізу, посилення резистентності до рифампіцину було нижче у пацієнтів, які отримували лікування за схемою 6(H)REZ (0,6%), ніж у пацієнтів, що отримували лікування за схемою >6(H)REZ (4,3%). Це могло бути спричинено специфікою відбору та розподілу пацієнтів за схемами лікування; наприклад, кількість пацієнтів з тяжкою формою захворювання була дещо більшою серед пацієнтів, які отримували лікування за схемою >6(H)REZ. Проте загалом кількість спостережень для кожного порівняння була невеликою, а ефект не був статистично значущим (сВШ: 0,2; 95% ДІ: 0,02–1,70).

[31]Кількість пацієнтів, виділених у цьому розділі, стосується розміру вибірки кожного дослідження. Проте обсяг вибірки для аналізу пізніше було змінено залежно від доступності ІДП для кожного проаналізованого результату (належні результати лікування та смертельні наслідки).

Побічні реакції. Дані щодо виникнення побічних реакцій не оцінювали через недостатню стандартизованість (розбіжності у звітності). ГРН також було розглянуто два звіти, що містили дані пацієнтів зі ВША, в яких детальне оцінювання побічних реакцій свідчить про ризик виникнення надмірної гепатотоксичності через застосування комбінації 6(H)REZ. Можливим є виникнення медикаментозно-індукованої гепатотоксичності при застосуванні АМБП. Також виникнення такої побічної реакції було відзначено в осіб, що отримували рифампіцин та піразинамід для лікування ЛТБІ протягом двох місяців, – в них відзначено набагато вищу кількість виникнення випадків гепатотоксичності, ніж в осіб, що отримували профілактичну терапію лише ізоніазидом. Невідомо, чи відрізняється ризик виникнення гепатотоксичності між застосуванням 6REZ та 6HREZ.

Додавання фторхінолону. У пацієнтів з Нрез-ТБ вищі показники ефективності лікування було відзначено при застосуванні схем (H)REZ із додаванням фторхінолонів, ніж у пацієнтів, що отримували лікування за схемою 6(H)REZ або >6(H)REZ без додавання фторхінолонів (сВШ: 2,8; 95% ДІ: 1,1–7,3). У пацієнтів, що отримували лікування із додаванням фторхінолонів до схеми (H)REZ, було відзначено нижчі показники смертності (сВШ: 0,4; 95% ДІ: 0,2–1,1). Рівень виникнення додаткової резистентності з прогресуванням до МЛС-ТБ також був нижчим при додаванні фторхінолонів до схеми ≥6(H)REZ (сВШ: 0,10; 95% ДІ: 0,01–1,2), хоча й за невеликих абсолютних показників: 0,5% (1/221) пацієнтів, що отримували лікування за схемою ≥6(H)REZ із додаванням фторхінолонів, набули резистентності до рифампіцину порівняно з 3,8% (44/1160) пацієнтів, що не отримували фторхінолони. Залишкові викривлення могли підвищити цей показник. Отже, силу доказових даних було знижено через невизначеність, чи були застосовані фторхінолони на початку лікування, або лише після отримання результатів ТМЧ (на другому місяці лікування або пізніше).

Додавання стрептоміцину. За даними аналізу, додавання стрептоміцину (до третього місяця лікування) до схеми (H)REZ із застосуванням піразинаміду тривалістю менше 4 міс призвело до зниження ймовірної ефективності лікування (сВШ: 0,4; 95% ДІ: 0,2–0,7); цей ефект частково може бути спричинений залишковим викривленням. Додавання стрептоміцину суттєво не скоротило показники смертності. Не виявлено даних щодо застосування інших ін’єкційних препаратів (тобто канаміцину, амікацину та капреоміцину) для лікування Нрез-ТБ.

Результати лікування. Під час проведення аналізу загальних результатів лікування для кожної зі схем було виявлено певні обмеження, пов’язані з характеристиками пацієнтів у цих дослідженнях, що були очевидними і не могли контролюватися. Ці обмеження полягали у відборі пацієнтів, призначенні лікування за певними схемами та їхньому взаємозв’язку зі ступенем тяжкості захворювання. У пацієнтів з кавернозним захворюванням, персистенцією у мікроскопії мазку та наявністю попереднього лікування ТБ при застосуванні схеми 6(H)REZ або >6(H)REZ

із додатковим призначенням піразинаміду протягом 3 міс та стрептоміцину протягом 1–3 міс було відзначено гірші результати. Проте через обмежену кількість обсерваційних досліджень виникли певні складнощі щодо визначення чітких висновків на підставі тяжкості захворювання на ТБ або впливу інших супутніх захворювань при застосуванні цієї схеми.

В процесі розробки рекомендацій ГРН було проведено оцінювання загального балансу між перевагами та ризиками застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин із визначенням цінностей та вподобань (приділяючи особливу увагу положенням щодо рівності, прийнятності та доцільності) на додаток до клінічних результатів та потенційних ризиків підвищення токсичності. ГРН дійшла висновку, що застосування протягом 6 міс схеми REZ із додаванням фторхінолонів призводило до кращих показників ефективності лікування (із додаванням ізоніазиду або без нього). Відмінність між схемами 6(H)REZ та >6(H)REZ була незначною, дещо на користь 6-місячної схемі (відмінність не була статистично значущою). ГРН визнано факт неможливості врахування всіх можливих розбіжностей щодо призначень при порівнянні схем 6(H)REZ та >6(H)REZ. Як приклад (хоча дані щодо стадії захворювання не було систематично зареєстровано в усіх пацієнтів), існує можливість призначення схеми >6(H)REZ у більшої кількості випадків тяжкої форми захворювання, що призвело до негативних наслідків лікування у цій групі пацієнтів (враховуючи ступінь тяжкості захворювання), на перевагу від застосування схеми 6(H)REZ.

ГРН було визнано застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин безпечним, особливо з огляду на гепатотоксичність, пов’язану з подовженим застосуванням піразинамід-вмісних схем. Проте скорочення тривалості лікування із застосуванням піразинаміду до 3 міс або менше було пов’язано з гіршими результатами лікування, принаймні при призначенні схем лікування Нрез-ТБ без фторхінолону. Крім того, застосування стрептоміцину в цих схемах було пов’язано з відсутністю значних додаткових переваг. Застосування стрептоміцину та інших ін’єкційних препаратів також було пов’язане з підвищенням рівня виникнення небезпечних для життя ускладнень. Виходячи з цього, ГРН визнала, що поточні дані свідчать на користь застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин без стрептоміцину або будь-якого іншого ін’єкційного препарату для випадків лікування Нрез-ТБ за умови відсутності іншої вагомої причини для уникнення застосування цієї схеми (наприклад, наявність деяких форм множинної резистентності).

ГРН також було відзначено значну прихильність пацієнтів до застосування 6-місячної схеми, ймовірності досягнення належних результатів лікування без виникнення подальшого рецидиву, і, особливо, призначення схеми без використання ін’єкційних препаратів. Члени ГРН визнали, що застосування схеми 6(H)REZ ймовірно підвищить рівень надання справедливих послуг з охорони здоров’я, враховуючи відносно невелику вартість компонентів схеми (порівняно з рекомендованими схемами для лікування МЛС/Риф-ТБ), а також підвищить ймовірність

одужання значної кількості пацієнтів. Крім того, виключення стрептоміцину та інших ін'єкційних препаратів зменшує потенційні перешкоди щодо впровадження схеми.

Хоча під час проведення аналізу не було враховано особисті витрати пацієнтів, ГРН погодилася, що підвищення рівня діагностичної спроможності стосовно виявлення резистентності до ізоніазиду буде корисним. За даними аналізу моделювання, проведеного для оновлення «Настанови з програмного менеджменту лікарсько-стійкого туберкульозу» 2011 р., призначення ТМЧ всім пацієнтам перед лікуванням з використанням швидких тестів на резистентність до ізоніазиду та рифампіцину було найкращою стратегією щодо запобігання смертності та попередження виникнення МЛС-ТБ. За даними моделювання також відзначено, що застосування швидких тестів для визначення резистентності до ізоніазиду та рифампіцину під час проведення діагностики, є найбільш економічно вигідною стратегією тестування будь-якої групи пацієнтів, навіть при найнижчому рівні резистентності у пацієнтів з ТБ (МЛС-ТБ у >1% та резистентність до ізоніазиду (крім МЛС-ТБ) у >2%).

Загалом ГРН було відзначено, що призначення схеми 6(H)REZ-левофлоксацин може бути практичним за більшості випадків лікування ЛС-ТБ, а застосування схеми на основі препаратів у пероральних лікарських формах може підвищити практичну здійсненність. На основі наявних доказових даних під час обговорення співвідношення переваг та ризиків, цінностей та вподобань пацієнтів й інших кінцевих користувачів, ГРН було досягнуто загальної згоди щодо сприятливого прогнозу впровадження схеми лікування Нрез-ТБ, заснованої на наведених вище рекомендаціях. Незважаючи на відсутність чітких доказових даних щодо переваг внаслідок додавання ізоніазиду до цієї схеми, КПФД з чотирьох компонентів – (H)REZ – може бути зручнішим як для пацієнта, так і для медичної служби, оскільки виключається необхідність застосування окремих препаратів.

Відповідно до загальновизначеного ведення й догляду за пацієнтами з ЛС-ТБ, ретельний відбір пацієнтів є основним принципом. Перед призначенням схеми (H)REZ-левофлоксацин важливим є виключення резистентності до рифампіцину за допомогою рекомендованих ВООЗ методів генотипування або фенотипування. Рекомендовано так само виключити резистентність до фторхінолонів (і, за можливості, піразинаміду) до початку лікування для попередження ризику виникнення додаткової медикаментозної резистентності (*див.* розділ 5.1 «Рекомендації щодо впровадження»).

Емпіричне лікування Нрез-ТБ зазвичай не рекомендовано. За умови вагомої підозри щодо наявності Нрез-ТБ (наприклад, близькі контакти з випадками Нрез-ТБ та активною формою ТБ, але без лабораторного підтвердження Нрез-ТБ), застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин можна починати до лабораторного підтвердження резистентності до ізоніазиду, за умови підтвердженого виключення резистентності до рифампіцину. Якщо за результатами ТМЧ буде виявлено чутливість до ізоніазиду, застосування левофлоксацину слід припинити, залишаючи схему 2HREZ/4HR (тобто 2 міс – HREZ, а потім 4 міс – HR). У пацієнтів, в яких Нрез-ТБ виявлено після початку

лікування за схемою 2HREZ/4HR, застосування препаратів компоненту (H)REZ слід продовжити (або знов додати піразинамід чи етамбутол), а левофлоксацин додати після виключення резистентності до рифампіцину.

Терміни призначення схеми (H)REZ-левофлоксацин зазвичай обмежуються необхідністю завершення левофлоксацин-вмісної схеми через 6 міс застосування. Таким чином, коли діагностику щодо Нрез-ТБ проводять після початку лікування ТБ за схемою з препаратів першого ряду, пацієнт може отримувати (H)REZ понад 6 міс на момент завершення лікування. Якщо підтвердження резистентності до ізоніазиду виявлено пізніше, під час лікування за схемою 2HRZE/4HR (наприклад, на 5-му місяці лікування, у фазі продовження), то клініцисту потрібно вирішити, виходячи з оцінювання стану пацієнта, чи доцільним буде початок 6-місячного курсу лікування за схемою (H)REZ-левофлоксацин.

Додавання левофлоксацину до (H)REZ рекомендовано в усіх пацієнтів з Нрез-ТБ, за винятком таких випадків: не виключено резистентність до рифампіцину; наявність підозрюваної або підтвердженої резистентності до левофлоксацину; підтверджена непереносимість фторхінолонів; наявність підозрюваного або підтвердженого ризику подовження інтервалу QT; вагітність або період грудного вигодовування (не є абсолютним протипоказанням). У випадках Нрез-ТБ, коли застосування фторхінолонів не є можливим, все одно можна призначати лікування за схемою 6(H)REZ.

За наявності підозрюваної або підтвердженої додаткової резистентності (особливо до піразинаміду) відповідні схеми лікування слід призначати індивідуально. При перегляді доказових даних для цієї настанови не було визначено окремих рекомендацій щодо таких випадків.

Коментар Робочої Групи:

Незважаючи на те, що було проведено небагато досліджень з лікування монорезистентності до ізоніазиду, було ще менше досліджень з лікування полірезистентності до ізоніазиду. Лікування полірезистентних штамів є особливо небезпечним через високий ризик розвитку мультирезистентності у разі невдачі лікування. Якщо розвивається резистентність до рифампіцину, то слід розпочати схему лікування МЛС-ТБ.

Члени робочої групи пропонують наступний підхід до лікування полірезистентного ТБ (запропонований підхід зокрема узгоджено з експертами Європейського Бюро ВООЗ під час місії Комітету Зеленого Світла у лютому 2021 р.).

Стійкість	Схема лікування
H Z або H E, або	Склад та тривалість схеми лікування полірезистентного ТБ визначають лікарським консиліумом індивідуально з урахуванням даних анамнезу, клінічного

H E Z	обстеження пацієнта та його мікробіологічного статусу. До призначення схеми лікування полірезистентного ТБ в обов'язковому порядку має бути виключено резистентність до R. До складу схеми лікування полірезистентного ТБ має бути включено не менше чотирьох ефективних АМБП із доведеною або прогнозованою ефективністю з урахуванням потенційних лікарських взаємодій.
R моно- чи полірезистентність	Схема лікування МЛС-ТБ відповідно до розділів 5.2–5.3 цієї настанови.

За можливості, тестування щодо резистентності до ізоніазиду має містити також інформацію про конкретні мутації, пов'язані з ізоніазидом (*katG* або *inhA*). До того ж, корисним буде визначення загального статусу ацетилятора носіїв[32] на рівні країни або регіону, враховуючи його можливий вплив щодо призначення схем лікування.

Зараз знаходяться у розробці діагностичні платформи з високою пропускною спроможністю (як альтернатива LPA), за допомогою яких можливим буде одночасне виявлення ТБ і резистентності до рифампіцину та ізоніазиду. Оціночні дослідження цих методів діагностики ще тривають.

Зауваження щодо підгруп

Діти. За даними проведеного огляду ІДП, лише 2% пацієнтів з Нрез-ТБ були дітьми, тому проведення окремого оцінювання впливу на педіатричних пацієнтів було неможливим. Проте немає заперечень щодо можливості екстраполювання результатів та рекомендацій для дорослих на дітей, враховуючи, що компоненти схеми були стандартними педіатричними лікарськими засобами для лікування ТБ протягом багатьох років.

Пацієнти із тяжкою формою захворюванням. Хоча, за даними аналізу ІДП, не виявлено доказових даних щодо тривалості подовженого лікування, пролонгація схеми 6(H)REZ-левофлоксацин більше ніж на 6 міс може розглядатися в індивідуальному порядку для призначення пацієнтам з тяжкою формою захворювання. У деяких випадках пролонгація лікування може підвищити ризик виникнення ускладнень (*див.* розділ 5.1 «Моніторинг та оцінювання»).

ВІЛ-позитивні особи. Вплив довгострокового АМБТ у ВІЛ-позитивних пацієнтів на АРТ та без неї досліджували серед пацієнтів з лікарсько-чутливим ТБ. За даними цього дослідження, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що не

[32]Доведений зв'язок зниження ефективності й токсичності ізоніазиду з підвищенням метаболізму (ацетиляцією) у деяких осіб, що визначається за мутаціями гену N-ацетилтрансферази 2-го типу (NAT2).

перебували на АРТ та отримували АМБТ протягом 6 міс, відзначено вищу у 2,4 разу частоту виникнення рецидивів порівняно з пацієнтами, в яких лікування було подовжено (до 9 міс). У пацієнтів з лікарсько-чутливим ТБ, що перебували на АРТ, не відзначено значного позитивного впливу внаслідок застосування рифампіцин-вмісних схем більше ніж 6 міс. У поточному аналізі лише обмежена кількість пацієнтів отримували АРТ; проте у пацієнтів з коінфекцією ТБ/ВІЛ пріоритетним був початок АРТ протягом 8 тижнів від початку АМБТ (незалежно від кількості клітин CD4) відповідно до настанови ВООЗ. Таким чином, застосування схеми 6(H)REZ-левофлоксацин рекомендовано для лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Позалегеневе захворювання. Окремі дані щодо пацієнтів з позалегеневим Нрез-ТБ відсутні. Запропонована схема, ймовірно, буде ефективною навіть у цих пацієнтів. Проте лікування пацієнтів із позалегеневим ТБ слід планувати у тісній співпраці з відповідними спеціалістами (наприклад, інфекціоністами та неврологами) для прийняття рішень щодо індивідуальної тривалості лікування та надання допоміжного догляду.

Рекомендації щодо впровадження

Сценарії випадку. Впровадження зазначених рекомендацій потребує призначення схеми (H)REZ-левофлоксацин лише пацієнтам, у яких підтверджено резистентність до ізоніазиду та виключено резистентність до рифампіцину. Бажаним також є проведення тестування щодо резистентності до фторхінолонів (і, за можливості, до піразинаміду) до початку лікування. Схему лікування Нрез-ТБ застосовують у наступних випадках.

- ***Нрез-ТБ підтверджено до початку лікування ТБ.*** Лікування за схемою (H)REZ-левофлоксацин слід починати негайно. Якщо діагноз є лише припущенням (наприклад, близький контакт з підтвердженим випадком Нрез-ТБ), але результати ТМЧ все ще очікуються, можна починати лікування за цією схемою. Якщо за результатами ТМЧ, проведеного на початку лікування, буде виявлено чутливість до ізоніазиду, застосування левофлоксацину слід припинити та продовжити лікування за схемою 2HREZ/4HR до її завершення.
- ***Нрез-ТБ підтверджено після початку лікування за схемою 2HREZ/4HR.*** Це стосується пацієнтів з недіагностованою резистентністю до ізоніазиду на початку лікування або пацієнтів, в яких розвинулася резистентність до ізоніазиду пізніше, протягом лікування за схемою першого ряду. У таких випадках слід провести (або повторити) швидке молекулярне тестування щодо резистентності до рифампіцину. Після виключення резистентності до рифампіцину призначають повний 6-місячний курс лікування за схемою (H)REZ-левофлоксацин. Тривалість визначається необхідністю прийому левофлоксацину протягом 6 міс, що зазвичай потребує прийому супутніх препаратів першого ряду протягом більш тривалого часу.

Якщо виявлено резистентність до рифампіцину, то в пацієнта слід розпочати лікування МЛС-ТБ за рекомендованою схемою, як описано у наступних розділах цієї настанови.

Діагностична спроможність. Загальна мета лікування ТБ полягає у досягненні безрецидивного одужання всіх пацієнтів, припиненні передачі *M. tuberculosis* та запобіганні набуття (або розширення) додаткової медикаментозної резистентності. Загалом, у світі Нрез-ТБ є більш поширеним, ніж МЛС-ТБ. Усі країни мають перейти до загального тестування для виявлення резистентності до ізоніазиду та рифампіцину на початку лікування ТБ, а також для забезпечити ретельний відбір пацієнтів для призначення лікування за схемою (H)REZ-левофлоксацин[33]. Для належного впровадження цих рекомендацій необхідним є долучення мінімального обсягу діагностичних досліджень – проведення швидкого молекулярного тестування на резистентність до рифампіцину перед початком лікування за схемою для Нрез-ТБ, та, бажано, виключення резистентності до фторхінолонів за допомогою проведення рекомендованих ВООЗ тестувань.

Швидкі мол тести, такі як Xpert MTB/RIF і LPA, є кращими при проведенні відбору пацієнтів для лікування за схемою (H)REZ-левофлоксацин.

За даними нагляду щодо ЛС-ТБ, резистентність до фторхінолонів у пацієнтів з рифампіцин-чутливим ТБ є зазвичай низькою в усьому світі. Проте під час впровадження у країні рекомендацій з лікування Нрез-ТБ наявність національних даних щодо поширеності резистентності до фторхінолонів, зокрема проведення цільового або повногеномного секвенування для виявлення специфічних мутацій, пов’язаних з резистентністю до фторхінолонів, може допомогти у виборі стратегії тестування.

За наявності підозрюваної або підтвердженої додаткової резистентності (наприклад, як до фторхінолонів, так і до піразинаміду), відповідні схеми лікування можуть потребувати індивідуального планування із призначенням інших АМБП другого ряду. Під час проведення поточного огляду не виявлено додаткових доказових даних щодо ефективних схем для лікування пацієнтів з полірезистентним захворюванням.

Для максимального підвищення рівня прихильності до лікування та раннього виявлення осіб, що не реагують на лікування (наприклад, пацієнтів з позитивною персистенцією мокротиння у культуральному дослідженні або мазку), необхідним є надання підтримки та проведення постійного моніторингу. За умови відсутності реакції на лікування, слід повторити ТМЧ до рифампіцину та фторхінолонів, бажано за допомогою Xpert MTB/RIF або LPA. Наявність задокументованого набуття резистентності до рифампіцину

[33]Зв’язок між наявністю в анамнезі попереднього лікування ТБ та Нрез-ТБ є менш сильним, ніж при МЛС-ТБ. Тому попереднє лікування ТБ є менш надійним індикатором Нрез-ТБ, що свідчить про важливість проведення лабораторної діагностики.

або фторхінолону при застосуванні схеми лікування Нрез-ТБ свідчить про необхідність повного перегляду клінічного й мікробіологічного статусу пацієнта та відповідної заміни схеми лікування.

Левофлоксацин запропоновано як фторхінолон першого вибору у схемі лікування Нрез-ТБ з ряду причин. По-перше, цей препарат має кращий профіль безпечності порівняно з іншими фторхінолонами, і його найчастіше застосовували у дослідженнях, розглянутих під час розробки цієї настанови. По-друге, левофлоксацин має менше відомих взаємодій з іншими препаратами порівняно з моксифлоксацином. Наприклад, пікова концентрація у плазмі крові та вплив моксифлоксацину істотно знижується при поєднанні з рифампіцином, але при застосуванні левофлоксацину про такий ефект не повідомлялося, ймовірно, через здатність левофлоксацину проходити обмежений цикл метаболізму та у незміненому вигляді виводитися з сечею. По-третє, хоча він може впливати на кліренс ламівудину, але на відміну від моксифлоксацину, немає протипоказань щодо його застосування з іншими антиретровірусними препаратами.

Додавання левофлоксацину до схеми (H)REZ рекомендовано у пацієнтів з Нрез-ТБ, за винятком наступних випадків:

- неможливість виключення резистентності до рифампіцину (невідома чутливість до рифампіцину, невизначені/помилкові результати тестування Xpert MTB/RIF);
- підозрювана або визначена резистентність до левофлоксацину;
- визначена непереносимість фторхінолонів;
- визначений або підозрюваний ризик подовження інтервалу QT[34];
- за можливості, під час вагітності або грудного вигодовування (не є абсолютним протипоказанням).

Іноді підтвердження резистентності до ізоніазиду надходить із запізненням (наприклад, через 5 міс після початку лікування за схемою 2HREZ/4HR). У таких випадках рішення щодо початку 6-місячної схеми (H)REZ-левофлоксацин залежить від клінічного стану та мікробіологічного статусу пацієнта.

Якщо застосування левофлоксацину є неможливим через токсичність або резистентність, то пацієнт може отримувати лікування за альтернативною схемою 6(H)REZ. За результатами огляду доказових даних, проведеного для підготовки цієї настанови, НЕ РЕКОМЕНДОВАНО заміняти левофлоксацин на ін’єкційний препарат. Під час проведення огляду доказових даних не було визначено вплив інших АМБП другого ряду на ефективність лікування.

Додавання ізоніазиду. Не виявлено чітких доказових даних, які свідчили б про те, що додавання ізоніазиду приносить користь або шкоду пацієнтам. З огляду на зручність для пацієнтів та спрощення прийому, для

[34]Скоригований за вихідними даними QT. Повідомлялося про подовження інтервалу QT та поодинокі випадки двонаправленої шлуночкової тахікардії. Слід уникати призначення у пацієнтів з відомим подовженням інтервалу QT, гіпокаліємією, а також з іншими препаратами, що спричинюють подовження інтервалу QT.

лікування Нрез-ТБ можна застосовувати КПФД з чотирьох компонентів HREZ[35] разом із левофлоксацином.

Застосування ізоніазиду у високих дозах (10–15 мг/кг/добу у дорослих) не було оцінено у проведеному огляді через недостатню кількість даних. Проте ГРН було розглянуто можливість ефективності підвищення дозування ізоніазиду у збалансованих за показниками маси тіла КПФД залежно від типу молекулярних мутацій. За даними огляду доказових даних *in vitro*, при виявленні специфічних мутацій *inhA* (за відсутності будь-яких мутацій *katG*) підвищення дози ізоніазиду, ймовірно, буде ефективним; таким чином, можна розглядати призначення ізоніазиду з підвищенням до максимальної дози – до 15 мг/кг/добу. У випадку виникнення мутацій *katG*, які зазвичай призводять до більш розширеної резистентності, застосування ізоніазиду навіть у високих дозах призведе до менш ймовірної ефективності[36].

Дозування. Хоча при проведенні аналізу ІДП не було виявлено доказових даних щодо визначення частоти дозування, переривчастого або розділеного дозування при застосуванні схеми 6(H)REZ-левофоксацин слід уникати. За відсутності повної інформації щодо оптимального дозування препарату рекомендовано визначення дози левофлоксацину із врахуванням маси тіла[37].

Взаємодія лікарських засобів. Левофлоксацин може порушувати кліренс ламівудину (підвищення концентрації ламівудину), проте відсутні протипоказання щодо його застосування з іншими антиретровірусними препаратами та необхідність коригування дози. Слід уникати прийому левофлоксацину з пероральними бівалентними катіон-вмісними сполуками (наприклад, антацидами), оскільки це може погіршити його абсорбцію. Відсутні обмеження щодо одночасного застосування препарату та вживання молочних продуктів.

Подовження лікування більше ніж на 6 міс. Такий варіант можна розглянути для лікування пацієнтів з тяжкою формою захворювання або повільною конверсією до негативної мікроскопії чи культурального дослідження. Під час культурального дослідження слід виключити набуття додаткової резистентності до рифампіцину, а також, за можливості, резистентності до фторхінолонів та піразинаміду. При лікуванні таких пацієнтів необхідно проводити ретельний моніторинг та спостереження.

Вартість. В межах цього огляду не проводили аналіз економічної ефективності. У таблиці 5.1 наведено приблизну вартість повного курсу лікування із застосуванням препаратів різних схем для дорослих на основі

---

[35]Слід зазначити, хоча на сьогодні більшість країн закупає КПДФ з чотирьох компонентів через Глобальну систему забезпечення лікарськими засобами (GDF) в межах партнерства Стратегії ВООЗ «Стоп ТБ», в умовах, коли доступним є лише КПДФ з трьох компонентів (HRZ), етамбутол слід додавати окремо.

[36]Ізольована мутація *katG* або *inhA* може відповідати на варіабельні рівні мінімальної інгібіторної концентрації. Це означає, що мутації *inhA* не завжди виявляють резистентність до ізоніазиду у низьких дозах, та що мутації *katG* не обов'язково корелюють з резистентністю до ізоніазиду у високих дозах. Наявність обох мутацій зазвичай свідчить про резистентність високого рівня.

[37]Дослідження, розглянуті під час проведення аналізу ІДП, включали застосування схем, що містять левофлоксацин (зазвичай у дозі 750–1000 мг/добу), моксифлоксацин (400 мг/добу) або гатигатифлоксацин (400 мг/добу), а також фторхінолони ранніх поколінь (ципрофлоксацин та офлоксацин), застосування яких більше не рекомендовано для лікування ЛС-ТБ. ГатиГатифлоксацин належної якості нині відсутній, а ципрофлоксацин та офлоксацин більше не рекомендовано до використання при лікуванні ЛС-ТБ.

вартості продукції, доступної у GDF. Застосування КПФД, навіть у частині схеми, скорочує витрати. Препарати для схеми 6HREZ-левофлоксацин мають вартість приблизно утричі вищу, ніж для схеми 2HREZ/4HR із застосуванням КПФД HREZ. Очікується, що лікування Нрез-ТБ із врахуванням цих рекомендацій значною мірою не підвищить оперативні витрати.

Таблиця 5.1. Орієнтовна вартість препаратів, що застосовують у схемах для лікування Нрез-ТБ, порівняно з 6-місячною схемою лікування ТБ першого ряду

Схема	Середня вартість, дол. ВША*
2HREZ/4HR	36
6HREZ	55
6REZ-Lfx	99
6HREZ-Lfx	76
9HREZ-Lfx	113

Примітка. HR: ізоніазид, рифампіцин; HREZ: ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід; Lfx: левофлоксацин; REZ: рифампіцин, етамбутол, піразинамід.

*Ціни вказано станом на 15 березня 2020 р. для одного дорослого вагою 60 кг з використанням КПФД, за можливості. Середні ціни ґрунтуються на прогнозованому розподілі частки на ринку та є лише орієнтовними. Для складання бюджету рекомендовано використовувати ціни кошторису від Партнерської програми боротьби з ТБ.

Джерело: Партнерська програма боротьби з ТБ (2020)[38].

Прихильність. Під час проведення аналізу ІДП було виявлено обмежену кількість даних щодо стратегій прихильності до лікування, зокрема при DOT та лікуванні без нагляду. Покращення показників успішності лікування було пов’язано з поглибленим доглядом за пацієнтами, включаючи надання підтримки щодо прихильності до прийому лікарських засобів (наприклад, за допомогою цифрових технологій) або інших засобів, рекомендованих ВООЗ. На відміну від схем лікування ЛС-ТБ та МЛС-ТБ, рекомендована схема лікування Нрез-ТБ не має ІФ та ПФ, що спрощує лікування та проведення моніторингу.

Моніторинг та оцінювання

При лікуванні пацієнтів за схемою (H)REZ-левофлоксацин слід проводити моніторинг лікування з використанням розкладів відповідного клінічного та лабораторного тестування. Критерії, що використовують для визначення результату лікування, є тими самими, що й при лікуванні чутливого ТБ. Відсутність відповіді або невдачу лікування слід відстежувати за допомогою ТМЧ для визначення резистентності до рифампіцину та, за можливості, до фторхінолонів і піразинаміду. Для обмеження ризику набуття додаткової резистентності слід уникати додавання поодиноких АМБП у пацієнтів із визначеним позитивним статусом при проведенні мікроскопічного або культурального дослідження після 2 міс лікування, в осіб,

[38] *Див.* http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product_catalog.asp.

у яких не відзначено позитивної клінічної відповіді, та у пацієнтів з відсутніми недавніми результатами ТМЧ.

Як і при застосуванні будь-яких інших схем, необхідно вживати заходи для забезпечення швидкого виявлення та належного ведення випадків небезпечних для життя ускладнень. Проведення ретельного клінічного моніторингу є надзвичайно важливим для всіх пацієнтів, що отримують таку схему, особливо спостереження за функцією печінки, враховуючи гепатотоксичний потенціал пролонгованого застосування піразинаміду. За можливості, в усіх пацієнтів слід проводити тестування для визначення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ, також відомої як «сироваткова глутамінова оксалоацетинова трансаміназа») щомісяця. За умови неможливості проведення моніторингу всіх пацієнтів, що отримують лікування Нрез-ТБ, наполегливо рекомендовано щомісяця проводити моніторинг пацієнтів з високим ризиком (наприклад, пацієнтів з коінфекцією вірусного гепатиту або надмірним вживанням алкоголю в анамнезі). Додатково, з метою запобігання виникненню потенційних токсичних ефектів етамбутолу у дітей та належного ведення таких випадків (наприклад, ретробульбарний неврит), необхідним є дотримання правильного дозування, рекомендованого у педіатрії. Ранні ознаки токсичності етамбутолу можна перевіряти у дітей старшого віку шляхом розрізняння ними червоного та зеленого кольорів. За наявності ризику виникнення ретробульбарного невриту, моніторинг щодо його виявлення можна проводити на ранніх етапах.

Коментар Робочої Групи:

В Україні у пацієнтів з Нрез-ТБ використовують наступний календар моніторингу:

- рентгенологічне дослідження проводять на початку лікування, через 3 та 6 (9) місяців лікування за схемою (H)REZ-Lfx.
- загальний аналіз крові, аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (печінкові проби) проводять щомісячно, моніторинг гостроти зору та кольоросприйняття проводять на початку лікування, надалі – кожні два місяці лікування або за клінічними показаннями; у пацієнтів з ризиком пролонгації інтервалу QT проводять щомісячний моніторинг показників електрокардіограми (ЕКГ);
- опитування щодо супутніх станів, що можуть вплинути на вибір/корекцію режиму лікування Нрез-ТБ, оцінювання потенційних лікарських взаємодій, здійснення активного моніторингу щодо безпеки застосування АМБП у процесі лікування та визначення рівня прихильності до лікування проводять при кожному візиті пацієнта до лікаря.

Рекомендований моніторинг ефективності лікування Нрез-ТБ

	Дозування

Методи обстеження	До початку лікування або 0 доз	30 доз*	60 доз*	90 доз*	120 доз*	180 доз*/ кінець лікування*
Бактеріологічне дослідження	X (2 зразки)	X (1 зразок)	X (1 зразок)	X (1 зразок)	X (1 зразок)	X (1 зразок)
Культуральне дослідження на рідке середовище	X (1 зразок)		X (1 зразок) якщо результат позитивний			
Культуральне дослідження на щільне середовище	X (1 зразок)		X (1 зразок) якщо результат позитивний			X (1 зразок) незалежно від результатів мікроскопії
ТМЧ на рідке середовище	X до АМБП першого ряду та до фторхінолонів при резистентності до H; до решти АМБП другого ряду – при резистентності до R або МЛС-ТБ		X (1 зразок) до АМБП першого та другого ряду			
ТМЧ на щільне середовище (лише за відсутності витратних матеріалів для рідкого	X до АМБП першого ряду та до фторхінолонів при резистентності до H;		X (1 зразок) до АМБП першого та другого ряду			

поживного середовища)	до решти АМБП другого ряду – при резистентності до R або МЛС-ТБ					
ТМЧ (молекулярно-генетичні методи)	X до АМБП першого ряду; до АМБП другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ		X до АМБП першого ряду, до АМБП другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ			
Молекулярно-генетичні методи	X		X Для M (+), у випадках наявності чутливості МБТ до R на початку лікування або з у разі негативної рентген-динаміки			
Примітка. *Кількість доз за відкоригованою схемою лікування Нрез-ТБ.						

5.2. Короткострокове лікування МЛС/Риф-ТБ із застосуванням бедаквіліну перорально

Рекомендація

5.3. Для пацієнтів із підтвердженим МЛС/Риф-ТБ, які не отримували лікування АМБП другого ряду терміном понад 1 міс, і у яких резистентність до фторхінолонів було виключено, рекомендовано призначення короткострокової безін'єкційної схеми лікування на основі бедаквіліну тривалістю 9–12 міс.

(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Примітки

- Було проведено огляд доказових даних щодо застосування короткострокової схеми, до складу якої увійшов бедаквілін[39], яким було замінено ін'єкційний лікарський засіб, із тривалістю застосування 6 міс у комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (у високих дозах), піразинамідом та клофазиміном з тривалістю застосування протягом 4 міс (з можливістю подовження до 6 міс, якщо у пацієнта залишається позитивний результат мікроскопії мокротиння наприкінці четвертого місяця); з подальшим лікуванням тривалістю 5 міс із застосуванням левофлоксацину/моксифлоксацину, клофазиміну, етамбутолу та піразинаміду.
- Після врахування вподобань пацієнта та проведення клінічного оцінювання ця схема може бути кращим варіантом для пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ (принаймні з підтвердженою резистентністю до рифампіцину), з виключенням резистентності до фторхінолонів, з відсутністю впливу попереднього лікування із застосуванням препаратів другого ряду понад один місяць, з відсутністю тяжкої форми ТБ та тяжкої форми позалегеневого ТБ.
- За переглянутими доказовими даними підтверджено доцільність використання цієї схеми у певних підгрупах пацієнтів, зокрема у ЛЖВ (*див.* розділ 5.2 «Зауваження щодо підгруп»).
- Впровадження цієї схеми потребує доступу до швидкого ТМЧ для визначення резистентності до фторхінолонів.

Обґрунтування та доказові дані

Зацікавленість у скороченні тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ останнім часом призвела до призначення короткострокових схем лікування як у програмних, так і в дослідницьких умовах. При застосуванні такої схеми у ретельно відібраних пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які раніше не отримували лікування або не мають додаткової резистентності до АМБП другого ряду, відзначено ефективність лікування без виникнення рецидиву приблизно у 80% або більшої кількості випадків, навіть за програмних умов лікування. Враховуючи дані обсерваційних досліджень щодо застосування стандартизованого короткострокового режиму лікування (сКРЛ) у деяких країнах Азії та Африки, у 2016 р. ВООЗ було вперше рекомендовано призначення сКРЛ при МЛС-ТБ протягом 9–12 міс для пацієнтів, що відповідають умовам для початку лікування. Згодом, за результатами першого етапу випробування «Стандартизована схема лікування пацієнтів з МЛС-ТБ із застосуванням АМБП» (STREAM) у 2018 р. після оцінювання доказових даних та визначенні співвідношення користь/ризик певних препаратів було переглянуто рекомендацію щодо застосування короткострокової схеми лікування МЛС-ТБ; в оновленій рекомендації було замінено ін'єкційний препарат канаміцин (або капреоміцин) на амікацин. Через надмірну кількість

[39]Бедаквілін зазвичай призначають в дозі 400 мг перорально один раз на добу протягом перших двох тижнів лікування, далі – по 200 мг перорально три рази на тиждень протягом 22 тижнів (загальна тривалість 24 тижні).

виникнення побічних реакцій внаслідок застосування ін'єкційних лікарських засобів (особливо – втрату слуху) та появу нових і перепрофільованих пероральних АМБП виникла потреба у проведенні оцінювання нових доказових даних щодо впровадження програмного лікування із застосуванням короткострокових схем без ін'єкційних лікарських засобів для забезпечення кращих та безпечніших стандартів догляду за пацієнтами з ЛС-ТБ.

Наявність даних щодо програмного впровадження короткострокової схеми лікування без ін'єкційних лікарських засобів, включаючи бедаквілін, у Південній Африці з 2017 р. спонукає ВООЗ проаналізувати наведене нижче запитання PICO.

Запитання PICO 2 (МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.)
Чи застосування перорального препарату (протягом 9–12 міс), зокрема бедаквіліну, у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ покращить результати лікування порівняно із застосуванням інших рекомендованих ВООЗ схем?

Аналіз доказових даних. Після тісного спілкування з ключовими зацікавленими сторонами та представниками Національної програми боротьби з туберкульозом (НТП), Міністерство охорони здоров'я Південної Африки надало ВООЗ доступ до програмних даних щодо призначення схем лікування без застосування ін'єкційних засобів, які було впроваджено поетапно з 2017 р., коли у більшості пацієнтів, що відповідали вимогам для початку лікування, було розпочато терапію за короткостроковою схемою із заміною ін'єкційного препарату на бедаквілін (особисте спілкування, д-р Норберт Нджека (Norbert Ndjeka), Міністерство охорони здоров'я Південної Африки, листопад 2019 р.). У серпні 2019 р. ВООЗ було опубліковано офіційний запит для отримання ІДП щодо використання короткострокової схеми лікування тривалістю 9–12 міс із застосуванням пероральних препаратів, проте за цим запитом не було отримано додаткових доказових даних щодо застосування такого лікування. Отже, огляд доказових даних ґрунтувався насамперед на програмних даних з країн Південної Африки, зафіксованих в Електронному реєстрі випадків ЛС-ТБ (EDRWeb). Вторинний порівняльний аналіз було проведено за допомогою ІДП для врівноваження припущень і отримання вичерпних даних, а також доповнення загальних результатів, зокрема, визначення щодо можливості застосування у глобальній популяції. Як вже було наведено раніше, ІДП – це загальний набір даних медичних карт окремих пацієнтів, які пройшли лікування МЛС/Риф-ТБ; станом на листопад 2019 р. він містив 13 273 медичних карт з 55 різних досліджень або центрів у 38 країнах. Було проведено огляд доказових даних щодо ефективності застосування сКРЛ, до складу якого увійшов бедаквілін, яким було замінено ін'єкційний лікарський засіб, у комбінації з левофлоксацином (або моксифлоксацином), клофазиміном та ізоніазидом у високих дозах, етамбутолом, піразинамідом та етіонамідом (або протіонамідом). Пацієнтам, що отримували лікування за цією схемою, не призначали ін'єкційних лікарських засобів, а також в них не застосовували

циклосерин, теризидон, парааміносаліцилову кислоту, деламанід або лінезолід. За даними клінічної настанови Департаменту охорони здоров'я Південної Африки, у період призначення цієї короткострокової схеми із застосуванням пероральних препаратів (2016–2017 рр.) було виключено пацієнтів з тяжкою формою захворювання та тяжкою формою позалегеневого ТБ, з резистентністю до фторхінолонів та попередньо отриманим лікуванням із застосуванням АМБП другого ряду протягом понад один місяць, наявністю мутації як у генах *inhA*, так і в *katG* за результатами ТМЧ на основі LPA.

При проведенні первинного аналізу короткострокову схему лікування із застосуванням пероральних препаратів, склад якої докладно описано вище, порівнювали з такими схемами лікування: сКРЛ з включенням ін'єкційного лікарського засобу; довгостроковими схемами, в яких застосовували щонайменше один новий АМБП, зокрема бедаквілін; довгостроковими схемами без використання нових лікарських засобів (рекомендованими у настанові ВООЗ 2016 р). Під час проведення цього аналізу дані щодо застосування довгострокових схем лікування з використанням пероральних препаратів, рекомендованих ВООЗ у 2018 р., були не доступні. При оцінюванні якості доказових даних, яке було проведено з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було класифіковано як дуже низьку.

Всього за період січень–червень 2017 р.[40] було розглянуто 10 152 медичні карти пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, в яких було розпочато лікування ТБ; з них до первинного аналізу було включено[41]: 891 пацієнта, що отримав лікування за короткостроковою схемою із застосуванням пероральних препаратів, до складу якої було включено бедаквілін (втручання); 987 пацієнтів, що отримали лікування за короткостроковою схемою із застосуванням ін'єкційного лікарського засобу; 1437 пацієнтів, що отримали лікування за довгостроковими схемами (2016 р.); 474 пацієнти, що отримали лікування за довгостроковими схемами із додаванням принаймні бедаквіліну.

За даними первинного аналізу, в якому порівнювали програмні дані з країн Південної Африки, використання короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ було пов'язано з більш високими показниками ефективності лікування (73% – при лікуванні із застосуванням пероральних препаратів та 60% – при застосуванні сКРЛ; сВШ щодо ефективності та неефективності/рецидиву: 2,1; 95% ДІ: 1,1–4,0; сВШ щодо ефективності та смертності: 1,6; 95% ДІ: 1,2–2,1; сВШ щодо ефективності та неефективності/рецидиву/смертності: 1,7; 95% ДІ: 1,3–2,2; сВШ щодо ефективності та усіх незадовільних результатів лікування: 1,9; 95% ДІ: 1,6–2,4) і нижчими показниками втрати з подальшого спостереження, ніж

[40]Вилучення даних з EDRWeb було обмежене першим семестром 2017 р. для можливості досягнення пацієнтами принаймні дворічного періоду спостереження після лікування.

[41]Первинний аналіз було проведено за даними EDRWeb пацієнтів з Південно-Африканської Республіки, в яких розпочали лікування у 2017 р., з наявною інформацією щодо результатів завершення лікування та бази даних цивільної реєстрації і статистики населення для оцінювання або перехресних перевірок показників смертності.

при застосуванні сКРЛ з використанням ін'єкційного лікарського засобу (сВШ щодо показників втрати з подальшого спостереження та усіх інших результатів лікування: 0,5; 95% ДІ: 0,4–0,7). Аналогічний ефект спостерігали при застосуванні короткострокової схеми лікування з використанням перорального бедаквіліну у підгрупах пацієнтів з позитивним результатом мікроскопії мокротиння щодо наявності кислотостійких бактерій (КСБ) та ВІЛ-позитивним/ВІЛ-негативним статусом.

Також при проведенні аналізу не було виявлено помітних відмінностей у спостережуваних результатах застосування короткострокової схеми лікування з пероральним бедаквіліном та довгострокової схеми лікування з бедаквіліном, до складу якої не входили ін'єкційні засоби[42]. Проте порівняно незначна динаміка покращення показників, зокрема ефективності неефективності/рецидиву (сВШ: 3,9; 95% ДІ: 1,7–9,1), ефективності та усіх незадовільних результатів лікування (сВШ: 1,6; 95% ДІ: 1,2–2,2) та втрати з подальшого спостереження (сВШ: 0,5; 95% ДІ: 0,4–0,8), свідчила на користь застосування короткострокової схеми лікування із використанням пероральних препаратів. За даними подальшого дослідження підгруп, відзначено послідовні відмінності у результатах лікування, подібно до таких при проведенні первинного аналізу, зокрема у пацієнтів з позитивним результатом мікроскопії мокротиння на КСБ та у ВІЛ-позитивних осіб, що отримують АРТ; проте відмінності у результатах лікування ВІЛ-негативних осіб при застосуванні усіх короткострокових та довгострокових схем лікування з використанням пероральних препаратів вже не були істотними, за винятком випадків втрати з подальшого спостереження. При проведенні додаткового дослідження також відзначено ефективність короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну, порівняно з довгостроковими схемами лікування без додавання нових лікарських засобів. За результатами цього порівняння, в усіх підгрупах відзначено вищі показники ефективності при застосуванні короткострокової схеми лікування з використанням пероральних препаратів.

Міркування ГРН. ГРН було визнано вичерпними дані щодо аналізу групи втручання та порівняння. Проте ГРН не виключає можливості впливу певних факторів через відсутність систематичного збору інформації щодо наявності супутніх захворювань та результатів рентгенологічного дослідження через систему EDRWeb, а також виникнення методологічних ускладнень, а саме – потенційної похибки відбору. Однак, крім наведених критеріїв відбору, ризик виникнення вагомої похибки відбору вважали низьким, оскільки це втручання було проведено на загальнодержавному рівні програмного підходу.

[42]У рекомендаціях, опублікованих ВООЗ у грудні 2018 р., наголошено, що призначення довгострокових схем лікування із застосуванням пероральних препаратів є кращим варіантом для більшості пацієнтів, якому слід надавати пріоритет, а використання ін'єкційних лікарських засобів більше не є пріоритетним при складанні довгострокових схем лікування МЛС-ТБ.

Крім того, ГРН було проведено обговорення щодо зміни короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну, скориговане у 2018 р. шляхом усунення етіонаміду[43] та загального включення лінезоліду[44]. Проте, за даними медичних карт пацієнтів за 2017 р., використаних у процесі розробки настанови, лише 0,5% пацієнтів отримували лінезолід, а записи щодо результатів лікування були відсутніми. Враховуючи неповний обсяг даних та неможливість проведення окремого дослідження щодо цих даних через їх незначну кількість, ГРН було прийнято рішення щодо виключення всіх пацієнтів, які отримували лінезолід. При проведенні подальшого аналізу щодо чутливості у підгрупах, в яких було застосовано конкретні комбінації лікарських засобів, намагалися визначити, чи покращить результати лікування додавання лікарських засобів, таких як лінезолід, до бедаквілін-вмісних схем. У пошукових даних, що використовували для первинного аналізу, були відсутніми дані щодо застосування цієї комбінації, тому було проведено порівняння довгострокових схем, що містили як бедаквілін, так і лінезолід з довгостроковими схемами, в яких використовували інші супутні препарати у комбінації з бедаквіліном. За результатами цього аналізу було зроблено припущення, що застосування схем із вмістом бедаквіліну та лінезоліду супроводжувалось значно нижчими показниками смертності (сВШ: 1,6; 95% ДІ: 1,1–2,3), а загальні показники ефективності та усіх незадовільних результатів лікування були значно кращими (сВШ: 1,5; 95% ДІ: 1,1–2,0).

Через недостатність та опосередкованість доказових даних ГРН не змогла використати результати проведеного аналізу для визначення подальшої модифікації короткострокової схеми лікування із застосуванням пероральних препаратів на цьому етапі.

У процесі оцінювання доказових даних членами ГРН додатково було проаналізовано загальну якість доказових даних і визначено переваги та ризики призначення короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну на додаток до врахування результатів лікування, цінностей та вподобань, а також питань рівності, прийнятності та доцільності. Один з напрямків, що потребував подальшого обговорення, стосувався потенційно суперечливих даних та можливості узагальнення. Незважаючи на те, що для отримання більш чіткого трактування результатів було проведено подвійне коригування щодо показників відповідності[45], у членів ГРН залишилося занепокоєння щодо ризику невизначеного або залишкового впливу факторів та можливої похибки відбору даних. Крім того, ГРН визнала,

---

[43]Рішення про зміну цієї схеми було прийнято за результатами Національного опитування щодо застосування АМБП, проведеного у Південно-Африканській Республіціу 2012–2014 рр. та опублікованого у 2018 р. За даними опитування, відзначено резистентність 44,7% ізолятів *M. tuberculosis* до етіонаміду (95% ДІ: 25,9–63,6%).

[44]Лінезолід слід включати до стандартної схеми на ранніх етапах лікування для попередження виникнення резистентності до бедаквіліну, особливо у випадках МЛС/Риф-ТБ, коли ще не виявлено резистентність до фторхінолонів.

[45]При порівнянні дослідної та контрольної груп враховували результат мікроскопії мокротиння щодо наявності КСБ, резистентність до ізоніазиду, наявність попереднього лікування, ВІЛ-статус (АРТ), стать та вік. Для подальшого зниження рівня суперечливості даних використовували аналіз відповідності без заміни зшириною захвату о 0,5; це вимагало наявності точних даних щодо ВІЛ-статусу, КСБ та статусу посіву, а також чіткого розподілу за показниками віку, статі, резистентності до ізоніазиду та наявністю попереднього лікування.

що хоча зібрані об'єктивні програмні дані є надійними та можуть краще відображати реальну практику, вони зазвичай отримують низьку оцінку якості доказових даних і мають суттєві неточності порівняно з більш надійними узагальненими даними РКД. Важливо також врахувати, наскільки ці результати можуть бути застосовані в інших умовах; до факторів, що можуть призводити до обмеження узагальнення результатів дослідження та використання їх в інших умовах, слід віднести високу поширеність ВІЛ, використання АРТ, наявність специфічних штамів *M. tuberculosis*, медикаментозну резистентність та якість надання медичних послуг, включаючи стратегії прихильності у Південній Африці.

Загалом, члени ГРН погодилися, що якість доказових даних щодо ефективності використання короткострокової схеми лікування із застосуванням пероральних препаратів була «дуже низькою» через занепокоєння щодо невизначених факторів або суперечливих даних та потенційний ризик виникнення систематичної похибки. ГРН було розглянуто всі результати лікування без будь-якої пріоритетності; результат *ефективності та неефективності/рецидиву/смертності* вважали основним показником ефективності схеми, тоді як *втрата з подальшого спостереження* більше вказувала на рівень дотримання режиму та прихильності до лікування. Нижчий рівень токсичності (порівняно із застосуванням ін'єкційних лікарських засобів), вподобання пацієнта та простота програми були головними перевагами короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну. Що стосується узагальнення, то ГРН було обмірковано питання про те, чи є генетична різноманітність штамів *M. tuberculosis* у Південній Африці глобально репрезентативною, з подальшим наданням висновку щодо справедливого поширення штамів, виявлених у країні. Групою також було розглянуто потенційну взаємодію залежно від ВІЛ-статусу та впливу АРТ, але це не вважали головним фактором, оскільки результати лікування були подібними в осіб як з позитивним, так і негативним ВІЛ-статусом. ГРН погодилася, що результати випробування другого етапу STREAM – широкомасштабного багатонаціонального випробування фази III, в якому досліджували призначення короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну, – забезпечать надання важливих додаткових даних щодо ефективності та безпеки використання цієї схеми, а також підвищать якість доказових даних.

Чітким обмеженням, відзначеним ГРН, була відсутність в EDRWeb даних щодо ускладнень, за виключенням лише смертельних наслідків. Незважаючи на стійкі переваги, виявлені за опитуванням пацієнтів та їх захисників щодо застосування схем без ін'єкційних лікарських засобів, ГРН не змогла повністю встановити всі відповідні побічні реакції, хоча застосування короткострокових та довгострокових схем лікування із використанням бедаквіліну здавалось еквівалентом смертельного наслідку, проте показники втрати з подальшого спостереження при призначенні короткострокової схеми лікування були значно нижчими. Основне занепокоєння полягає у ризику виникнення резистентності до бедаквіліну, який посилюється за умови недоцільно підібраної схеми лікування або

неналежного рівня прихильність до лікування (саме тому прихильність та призначення відповідної схеми слід ретельно контролювати). Під час першого етапу випробування STREAM було проведено ретельне оцінювання безпечності застосування сКРЛ із вмістом ін'єкційних засобів, який складався з тих самих лікарських засобів, що і схема втручання, за винятком заміни ін'єкційного засобу на бедаквілін. Рівень безпечності її застосування визнано подібним до такого при використанні довгострокової схеми. Заміна ін'єкційного засобу на бедаквілін усуває серйозні проблеми безпечності застосування, пов'язані з використанням ін'єкційних засобів.

ГРН також було обговорено дані щодо потенційних витрат та їхньої економічної ефективності. За результатами моделювання економічної ефективності короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну виявлено значне скорочення витрат порівняно із довгостроковими та короткостроковими схемами лікування, до складу яких входять ін'єкційні засоби. Використання сКРЛ, до складу яких входили ін'єкційні засоби, призводило до додаткових витрат на подолання наслідків побічних реакцій, пов'язаних з дозуванням (наприклад, нефротоксичність та ототоксичність) при застосуванні ін'єкційних засобів другого ряду. При впровадженні короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну необхідно враховувати додаткові витрати на проведення ЕКГ; проте обсяг витрат, пов'язаних з проведенням якісної аудіометрії та регулярним оцінюванням біомаркерів ниркової токсичності, знижується. Крім того, вдалося досягти покращення результатів лікування та, найважливіше, уникнути втрати працездатності протягом усього життя і зменшити економічні втрати внаслідок спроможності пацієнтів відновити роботу. За даними моделювання економічної ефективності, ГРН дійшла висновку, що лікування із застосуванням пероральних препаратів протягом 9–12 міс є економічно ефективним порівняно з довгостроковим лікуванням з використанням пероральних препаратів або короткостроковим лікуванням за схемою, що містить ін'єкційні лікарські засоби. Проте ГРН було визнано, що впровадження короткострокової схеми лікування із застосуванням пероральних препаратів не автоматично, але оперативно усуває або скорочує витрати. Щодо абсолютних показників, враховуючи загальну користь та потенційні ризики, вважається, що використання короткострокової схеми лікування із застосуванням пероральних препаратів переважає ризики (тобто нижчий ризик смертності) у більшості пацієнтів.

Інше питання полягало у відмінностях щодо оцінювання кінцевими користувачами (зокрема, пацієнтами) результатів лікування з використанням перорального бедаквіліну. ГРН, переглянувши результати якісного дослідження цінностей та вподобань, погодилася із важливістю запобігання смертності та зменшення частоти виникнення і тяжкості побічних реакцій, особливо пов'язаних із застосуванням ін'єкційних засобів другого ряду, зокрема втрати слуху, нефротоксичності та вестибулярних розладів. За результатами якісного дослідження цінностей, вподобань та перспектив

пацієнтів, заснованого на опитуваннях 16 колишніх хворих на ЛС-ТБ у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, найбільш прийнятною є схема з мінімальною кількістю або відсутністю побічних реакцій щодо фізичного та психічного здоров'я, вона повинна бути короткостроковою із пероральним застосуванням препаратів (в порядку вподобань); додаткової переваги було надано невеликій добовій кількості таблеток.

Дані щодо доцільності впровадження неможливо отримати заздалегідь; тому ГРН було застосовано підхід спільного прийняття рішень щодо виявлення конкретних міркувань по цьому питанню. Здебільшого увагу було зосереджено на необхідності проведення ТМЧ для безпечного впровадження короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну разом з проведенням моніторингу щодо резистентності до бедаквіліну. ГРН наголосила на необхідності вдосконалення потенціалу лабораторій для раннього виявлення ЛС-ТБ, проведення розширеного тестування на медикаментозну резистентність та постійного моніторингу щодо виявлення або розширення медикаментозної резистентності.

Зауваження щодо підгруп

Після розгляду ГРН наявних доказових даних та висновків було проведено обговорення щодо особливостей певних підгруп, наведених у цьому розділі.

ЛЖВ. Було проведено оцінювання даних в умовах високої поширеності ВІЛ (трохи вище 70%). Понад 95% ЛЖВ, в яких розпочали лікування із застосуванням перорального бедаквіліну, отримували АРТ. Враховуючи результати лікування, наведені в дослідженні, не було підстав очікувати іншого впливу схеми лікування у ЛЖВ. Проте, оскільки оцінювані дані не включали інформацію про зміни у схемі для подолання наслідків побічних реакцій на препарати або виникненні ускладнень при їх взаємодії, ГРН було наголошено на важливості врахування будь-яких можливих взаємодій лікарських засобів або виникнення лікарської токсичності, які, можливо, не було враховано при проведенні огляду. Наприклад, концентрація бедаквіліну може бути знижена при застосуванні ефавіренцу (не рекомендовано їх одночасне застосовування) або підвищена при застосуванні посилених інгібіторів протеази (необхідно проводити ретельніший моніторинг щодо інтервалу QT). При застосуванні антиретровірусних препаратів та АМБП або їхньої взаємодії можливим є виникнення нейропатії, побічних реакцій щодо центральної нервової системи (ЦНС) та підвищення рівня печінкових ферментів.

Діти. При проведенні дослідження щодо подальшого розуміння наслідків використання схем лікування з пероральним бедаквіліном у конкретних популяціях у базі даних було виявлено обмежену вибірку дітей віком до 14 років (n=6), тому для цієї популяції неможливо було зробити жодних прямих оцінювань результатів. Проте, оскільки компоненти схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну використовували у дітей, екстраполяцію результатів вважали прийнятною за умови врахування

даних щодо застосування бедаквіліну у дітей. Враховуючи дані попередніх рекомендацій щодо складу довгострокових схем лікування, бедаквілін також може бути включений до таких схем у пацієнтів віком 6–17 років; отже, лікування із застосуванням перорального бедаквіліну можна призначати у дітей віком від 6 років[46], враховуючи міркування щодо конкретних препаратів.

Жінки у період вагітності та грудного вигодовування. До складу схеми лікування входить етіонамід, який зазвичай протипоказаний під час вагітності, оскільки під час дослідження репродуктивної функції у тварин було відзначено негативний вплив на плід, а належних контрольованих досліджень на людях не проводили. Хоча існує необхідність у виявленні більш переконливих доказових даних щодо причини виникнення токсичності, пов'язаної із застосуванням конкретних АМБП під час вагітності та годування груддю, можливим є застосування індивідуалізованих довгострокових схем лікування, розроблених з метою запобігання виникненню відомої токсичності, доки не будуть встановлені кращі профілі безпечності.

Позалегеневий ТБ. Також було проведено оцінювання щодо застосування короткострокової схеми лікування з використанням перорального бедаквіліну в осіб із підтвердженим МЛС/Риф-ТБ та неускладненим позалегеневим ТБ. Не виявлено доказових даних щодо визначення впливу застосування цієї схеми у хворих на ТБ важкого перебігу або тяжкі форми позалегеневого ТБ.

Рекомендації щодо впровадження

Рішення щодо початку лікування за короткостроковою схемою із застосуванням перорального бедаквіліну у нещодавно діагностованих пацієнтів слід приймати враховуючи вподобання пацієнта, клінічні ознаки та результати декількох ТМЧ, проведених перед початком лікування. Для прийняття зваженого рішення щодо вибору схеми пацієнти повинні бути поінформовані щодо переваг та ризиків. Попереднє застосування лікарських засобів другого ряду у схемі менше 1 міс потрібно враховувати разом із будь-якими додатковими результатами ТМЧ. Виходячи з наявних даних, застосування цієї схеми може бути кращим варіантом для пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ (принаймні з підтвердженою резистентністю до рифампіцину), в яких резистентність до фторхінолонів було виключено, у таких випадках:

- відсутність резистентності або підозрюваної неефективності лікарського засобу при лікуванні за короткостроковою схемою (крім резистентності до ізоніазиду[47]);
- відсутність впливу попереднього лікування за схемою із застосуванням лікарських засобів другого ряду більше 1 міс (якщо не підтверджено чутливість до цих препаратів);

[46]На підставі результатів РКД, проведеного виробником, Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів ВША (US FDA) було розширено дозвіл на використання бедаквіліну у дітей віком від 5 років. Проте ВООЗ ще не проведено оцінювання цих даних.

[47]Визначається мутаціями в генах *inhA* чи *katG* (не в обох) або результатами ТМЧ методом фенотипування. Наявність мутацій як в промоторі *inhA*, так і в *katG* свідчить про те, що ізоніазид у високих дозах та тіоаміди не є ефективними, тому не слід призначати короткострокову схему лікування.

- відсутність ТБ важкого перебігу та тяжкого позалегеневого ТБ;
- виключення вагітності;
- вік дитини понад 6 років.

Рекомендації для пацієнтів, що можуть отримати користь від довгострокової схеми лікування із застосуванням пероральних препаратів, розроблені відповідно до принципів, викладених у розділі 5.3 цього документу, включають: усіх пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримували лікування із застосуванням АМБП другого ряду, включаючи бедаквілін (протягом понад 1 міс), пацієнтів, у яких не було виключено резистентність до фторхінолонів, та пацієнтів з ТБ важкого перебігу або тяжкими формами позалегеневого ТБ.

Одним із критеріїв виключення для всіх короткострокових схем (із застосуванням ін'єкційних або пероральних лікарських засобів) у Південній Африці у 2016–2017 р. була наявність мутації як у промоторах *inhA*, так і в *katG*, підтверджених за допомогою LPA. Це означає, що пацієнтів з мутацією лише *inhA* або лише *khG*, не було виключено. У наборі даних з EDRWeb, використаних для проведення дослідження при розробці настанови, результати ТМЧ щодо піразинаміду були відсутніми у більшості пацієнтів.

ТМЧ. ТМЧ є важливим аспектом, впровадження якого необхідно покращити у багатьох країнах, враховуючи розширення застосування бедаквіліну в усіх схемах лікування МЛС/Риф-ТБ та можливе подальше включення нових лікарських засобів до схем лікування МЛС-ТБ. Впровадження цих рекомендацій повинно супроводжуватися постійним розширенням можливостей проведення ТМЧ для всіх лікарських засобів, для яких зараз доступні надійні методи, а також для розробки та впровадження методів проведення ТМЧ щодо нових лікарських засобів. Доступ до рекомендованого ВООЗ швидкого ТМЧ є важливим, особливо для виявлення резистентності до рифампіцину та фторхінолонів перед початком короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну при МЛС-ТБ. За результатами ТМЧ можна підтвердити доцільність застосування різних варіантів схеми; отже, створення та розширення послуг з ТМЧ є важливим міркуванням щодо впровадження. У пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ[48] LPA другого ряду (MTBDR*sl*) можна використовувати як початкове тестування для проведення культурального та ТМЧ за методом фенотипування для виявлення резистентності до фторхінолонів. LPA першого ряду (MTBDRplus) може виявляти мутації у промоторі *inhA* або гені *katG*; обидві мутації спричинюють резистентність до ізоніазиду, при цьому резистентність має низький рівень за умови наявності лише мутації *inhA* або високий рівень за умови мутації лише

[48]МЛС/Риф-ТБ зазвичай підтверджують за допомогою швидких молекулярних тестів, що виявляють резистентність до рифампіцину та *M. tuberculosis*. За поточними рекомендаціями ВООЗ, слід використовувати Xpert MTB/RIF, а не звичайну мікроскопію мокротиння, культуральне дослідження та ТМЧ, при проведенні первинного діагностичного тестування у дорослих з підозрою на МЛС-ТБ або ТБ, пов'язаний з ВІЛ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Слід використовувати Xpert MTB/RIF, а не звичайну мікроскопію мокротиння, культуральне дослідження та ТМЧ, при проведенні первинного діагностичного тестування у дітей з підозрою на МЛС-ТБ або ТБ, пов'язаний з ВІЛ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Нещодавно ВООЗ було підтверджено високу діагностичну точність швидких молекулярно-діагностичних тестів, таких як Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra та TrueNat.

в гені *katG* або поєднання мутації як у промоторі *inhA*, так і в гені *katG*. Мутації у промоторі *inhA* також пов'язані з резистентністю до етіонаміду та протіонаміду. Наявність мутацій як у промоторі *inhA*, так і в *katG* свідчить про неефективність ізоніазиду у високих дозах та тіоамідів, тому не слід призначати короткострокову схему лікування. За відсутності інформації щодо мутацій в окремого пацієнта рішення можна прийняти завдяки інформації про частоту одночасного виникнення обох мутацій, отриманій при спостереженні за медикаментозною резистентністю у цих епідеміологічних умовах. ТМЧ за методом фенотипування для деяких лікарських засобів, що входять до схеми (тобто етамбутолу та етіонаміду), не вважають надійним та показовим; тому його слід використовувати з обережністю, повідомляючи про використання[49].

Коментар Робочої Групи:

В Україні визначення показань до лікування ґрунтується на швидких методах діагностики (Xpert MTB/RIF(Ultra), або Xpert MTB/XDR, або LPA) до отримання результату фТМЧ. Після отримання результату фТМЧ можливим є перегляд схеми лікування.

Оскільки бедаквілін та фторхінолони є основою схеми, важливо контролювати резистентність до цих лікарських засобів під час лікування, якщо до 6-го місяця не настає культуральна конверсія. НТП повинні швидко впроваджувати ТМЧ для бедаквіліну та контролювати резистентність до нього; за можливості, рекомендовано проведення цього тестування на початку лікування. За умови неможливості негайного проведення ТМЧ, НТП можуть розглянути варіант зберігання ізолятів культурального дослідження для проведення подальшого тестування.

На сьогодні в усьому світі проведення ТМЧ для бедаквіліну є обмеженим; проте потужність лабораторій має бути розширена, оскільки нові лікарські засоби та схеми вже набувають ширшого застосування. Державні та референсні лабораторії повинні мати доступні лікарські порошки для проведення ТМЧ, а також дані щодо розподілу мінімальної інгібіторної концентрації усіх відомих штамів *M. tuberculosis*. Мережа Супранаціональної референсної лабораторії ВООЗ з діагностики ТБ (СРЛ) доступна для надання підтримки державним референсним лабораторіям з ТБ у виконанні якісного ТМЧ. За технічним звітом ВООЗ 2017 р., було встановлено критичні концентрації для тесту на чутливість до фторхінолонів, бедаквіліну, деламаніду, клофазиміну та лінезоліду.

При виборі фторхінолонів можна враховувати наявні дані з огляду Південної Африки: 83% пацієнтів, дані яких було проаналізовано при розробці поточної настанови, отримували левофлоксацин, а решта – моксифлоксацин у стандартному дозуванні. При застосуванні як левофлоксацину, так і моксифлоксацину було відзначено подібну ефективність при лікування ЛС-ТБ. Вибір між левофлоксацином та моксифлоксацином проводили з

[49]*Див.* перелік мутацій, що призводять до розширення резистентності, у настанові ВООЗ щодо використання методів секвенування наступного покоління (2018).

урахуванням потенційного ризику виникнення кумулятивної кардіотоксичності, використовуючи моксифлоксацин у короткостроковій схемі лікування із застосуванням ін'єкційних лікарських засобів, а левофлоксацин – у короткостроковій схемі лікування із застосуванням пероральних препаратів. Застосуванню левофлоксацину часто надають перевагу через дещо більший ризик виникнення кардіотоксичності при використанні моксифлоксацину; проте застосування левофлоксацину може призводити до порушень опорно-рухового апарату у дітей. Тому, незалежно від вибору фторхінолону, НТП повинні впроваджувати систему активного моніторингу та управління безпекою застосування АМБП (аМБЛ) в усіх пацієнтів, що знаходяться на лікуванні ЛС-ТБ.

Клвнвчна оцвнка випадку ТБ. Крім результатів ТМЧ та інших аспектів, наведених вище, для визначення варіантів схеми лікування важливо знати стадію ТБ. Тяжку форму ТБ визначено у цій настанові як наявність двостороннього ТБ легень або значне ураження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки. У дітей віком до 15 років прогресуюче захворювання зазвичай визначають наявністю порожнин або двостороннього захворювання на рентгенограмі органів грудної клітки. Це обумовлює важливість проведення рентгенографії органів грудної клітки у комплексі діагностики разом зі звичайним спілкування пацієнта та лікаря.

Тривалість застосування схеми. Курс лікування із застосуванням перорального бедаквіліну загалом триває 9–11 міс і складається з 4-місячної ІФ, яка може бути подовжена до 6 міс, і ПФ протягом 5 міс. У проаналізованому наборі даних EDRWeb застосування бедаквіліну було обмежене інструкцією до 6 міс.

Застосування лінезоліду. Доказові дані щодо цієї рекомендації було зосереджено на оцінюванні схеми із вмістом бедаквіліну, левофлоксацину або моксифлоксацину, етіонаміду, етамбутолу, ізоніазиду у високих дозах, клофазиміну та піразинаміду. В 2018 р. у Південній Африці перейшли на пероральний режим лікування із застосуванням бедаквіліну з додатковою модифікацією схеми, замінивши етіонамід на.

За даними вторинного аналізу даних визначили, що результати короткострокового лікування із застосуванням перорального бедаквіліну були порівнянними з результатами довгострокового лікування з використанням перорального бедаквіліну та лінезоліду щодо показників смертності та неефективності лікування; проте, вірогідно, застосування короткострокової схеми лікування значно рідше призводить до втрати з подальшого спостереження. За даними подальшого дослідження щодо чутливості (хоч і порівнювали дані при застосуванні довгострокових схем, що містили бедаквілін-лінезолід, та довгострокових схем, що містили лише бедаквілін), було встановлено, що додавання лінезоліду до бедаквілін-вмісних схем загалом покращило результати лікування. Проте ГРН погодилася, що через відсутність прямих даних щодо застосування короткострокових схем лікування на той час не можна було зробити жодних загальних висновків.

Поки ВООЗ не буде отримано нові доказові дані рекомендована короткострокова схема лікування із застосуванням перорального бедаквіліну не включатиме лінезолід. В умовах високого ризику виникнення резистентності або за наявності підтвердженої резистентності до етіонаміду, етамбутолу, піразинаміду, клофазиміну та ізоніазиду у високих дозах можливою є додаткова модифікація схеми із застосуванням пріоритетного групування пероральних препаратів другого ряду; проте ефективність, безпечність застосування та переносимість додатково модифікованого короткострокового режиму лікування (мКРЛ) невідомі й потребують оцінювання в умовах операційних досліджень.

Моніторинг та оцінювання

У пацієнтів, що отримують короткострокову схему лікування МЛС-ТБ, слід проводити моніторинг під час лікування, використовуючи відповідні графіки клінічного та лабораторного тестування, які було успішно застосовано у дослідженнях в польових умовах у Південній Африці.

ГРН наголосила на необхідності посилення та розширення доступу до ТМЧ, а також необхідності проведення моніторингу та нагляду щодо появи резистентності, зокрема до бедаквіліну та всіх лікарських засобів другого ряду при використанні у короткострокових схемах лікування, для яких доступні надійні ТМЧ. Це не повинно відтерміновувати призначення короткострокової схеми; проте зросте потреба у проведенні моніторингу та нагляду у міру розширення використання короткострокових схем, як і застосування бедаквіліну як складової довгострокових схем лікування. Резистентність до фторхінолонів, встановлену за допомогою MTBDR*sl*, слід вважати протипоказанням для призначення короткострокової схеми лікування.

Слід застосовувати систему ВООЗ щодо аМБЛ для забезпечення належних заходів для швидкого реагування при появі ускладнень, здійснюючи їх моніторинг паралельно з моніторингом результатів лікування. Додаткову інформацію щодо аМБЛ наведено у відповідному розділі практичного посібнику.

За можливості, важливо продовжувати спостереження за пацієнтами після завершення лікування для виявлення можливого рецидиву захворювання. Незважаючи на відсутність програмного моніторингу щодо цього питання у Південній Африці, дані, які використовували для запитання PICO, було отримано у 2017 р., а дані EDRWeb було переглянуто у 2019 р., що дозволило виявити випадки виникнення рецидиву ТБ. Тому було виявлено деякі результати, навіть попри відсутність подальшого спостереження після завершення лікування. З 653 пацієнтів з Південної Африки, які отримували короткострокові схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну, у 22 (3,4%) було відзначено неефективність лікування та виникнення рецидиву. Хоча дані, отримані з випробування STREAM, не дали відповіді на це запитання PICO, проміжні результати випробування STREAM свідчать про виникнення рецидиву у 3,3% пацієнтів з групи дослідження, що було вище за показники обсерваційних досліджень. Проте за остаточними результатами

випробування STREAM не відзначено статистично значущого підвищення кількості випадків реверсії, виникнення рецидиву або відсутності конверсії у пацієнтів на короткострокових схемах лікування.

Графік бактеріологічного моніторингу у Південній Африці включав як мікроскопію мокротиння, так і культуральне дослідження, що проводили щомісяця. Тому результати лікування слід контролювати за допомогою проведення щомісячної мікроскопії мокротиння та культурального дослідження (бажано з однаковою частотою). Це схоже на графік бактеріологічного моніторингу, рекомендований при застосуванні довгострокових схем лікування (*див.* розділ 5.5).

Коментар Робочої Групи:

В Україні призначення будь-яких мКРЛ, можливо винятково в умовах проведення певних операційних досліджень.

5.3. Довгострокове лікування МЛС/Риф-ТБ

У таблиці 5.2 наведено детальну інформацію щодо групування лікарських засобів, рекомендованих до застосування у довгострокових схемах лікування МЛС-ТБ, але нижче наведено групи для наочності:

- група А: левофлоксацин або моксифлоксацин, бедаквілін та лінезолід;
- група В: клофазимін та циклосерин або теризидон;
- група С: етамбутол, деламанід, піразинамід, іміпенем-циластатин або меропенем, амікацин (або стрептоміцин), етіонамід або протіонамід та парааміносаліцилова кислота.

Рекомендації

5.4. До довгострокових схем лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ слід включати всі три препарати групи А та щонайменше один препарат групи В, починаючи лікування щонайменше з чотирьох ефективних АМБП і застосовуючи принаймні три препарати для продовження лікування, якщо припинено застосування бедаквіліну. Якщо використовують лише один або два препарати групи А, то слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема лікування не може бути складена лише з препаратів груп А та В, тоді для доповнення слід додати препарати групи С.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

5.5. Канаміцин та капреоміцин не слід застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

5.6. Левофлоксацин або моксифлоксацин рекомендовано застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

5.7. Бедаквілін рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МЛС-ТБ віком від 18 років.

(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

Бедаквілін також можна включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МЛС-ТБ віком 6–17 років.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

5.8. Лінезолід рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

5.9. Клофазимін та циклосерин або теризидон можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

5.10. Етамбутол можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

5.11. Деламанід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком від 3 років.
(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)

5.12. Піразинамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

5.13. Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)[50]

5.14. Амікацин можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком від 18 років, коли проведено ТМЧ та забезпечено надійні заходи з моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином на тих самих умовах.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

5.15. Етіонамід або протіонамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ лише якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми.
(Умовна рекомендація щодо застосування, дуже низька якість доказових даних)

5.16. Парааміносаліцилову кислоту можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки якщо не застосовується бедаквілін, лінезолід, клофазимін чи деламанід або за відсутності кращих варіантів складання схеми.

[50]Іміпенем-циластатин та меропенем призначають з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах в комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним АМБП, і її не слід застосовувати без іміпенем-циластатину або меропенему.

(Умовна рекомендація щодо застосування, дуже низька якість доказових даних)

5.17. Клавуланову кислоту не слід включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Наполеглива рекомендація щодо застосування, низька якість доказових даних)

5.18. У довгострокових схемах лікування МЛС/Риф-ТБ для більшості пацієнтів рекомендовано загальну тривалість лікування протягом 18–20 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

5.19. Для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ на довгострокових схемах за більшості випадків після визначення культуральної конверсії рекомендована загальна тривалість лікування становить 15–17 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

5.20. Для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ на довгострокових схемах із застосуванням амікацину або стрептоміцину за більшості випадків рекомендовано проведення ІФ лікування протягом 6–7 міс; тривалість можна варіювати відповідно до реакції пацієнта на лікування.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

У цьому розділі наведено рекомендації щодо застосування схем лікування МЛС-ТБ, що мають триваліший термін, ніж короткострокове лікування МЛС-ТБ протягом 9–12 міс, описане у розділі 5.2. Рекомендації цього розділу стосуються запитань PICO, сформульованих у 2018 та 2019 рр. Нижче наведено запитання, сформульовані у 2018 р.

Запитання PICO 3 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.)
Застосування яких окремих препаратів ймовірніше покращить результат лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ в умовах призначення довгострокової схеми відповідно до рекомендацій ВООЗ[51]?

Запитання PICO 4 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.)
За яких умов можна отримати безпечніше покращення результатів лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, – коли ефективних препаратів в ІФ лікування менше або більше п’яти?

Запитання PICO 5 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.)
За яких умов можна отримати безпечніше покращення результатів лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених

[51]Враховуючи наявність малої кількості випробувань або інших досліджень щодо паралельного порівняння препаратів для лікування МЛС-ТБ у різних схемах, не очікується, що результати систематичного огляду впливатимуть на рекомендації щодо коригування дози.

відповідно до рекомендацій ВООЗ, – коли тривалість ІФ менше або більше восьми місяців?

Запитання PICO 6 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.)
За яких умов можна отримати безпечніше покращення результатів лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, – коли тривалість менше або більше 20 міс?

Запитання PICO 7 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.)
Якою повинна бути мінімальна тривалість лікування після культуральної конверсії у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, для отримання найкращих результатів лікування?

Нижче наведено два актуальні запитання PICO, розглянуті ГРН для оновлення 2020 р.

Запитання PICO 8 (МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.)
За яких умов можна отримати безпечніше покращення результатів лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, – коли бедаквілін застосовують понад 6 міс або менше 6 міс?

Запитання PICO 9 (МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.)
Чи безпечним є покращення результатів лікування при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду порівняно до застосування інших схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ?

Рекомендації щодо розробки довгострокових схем лікування МЛС-ТБ було видано ВООЗ протягом кількох років та впроваджено у багатьох країнах світу. Рекомендації цього розділу охоплюють усі форми МЛС/Риф-ТБ; вони включають лікування пацієнтів зі штамами, чутливими до ізоніазиду, з додатковою резистентністю до ізоніазиду (тобто МЛС-ТБ), резистентністю до інших лікарських засобів першого (полірезистентних) або другого ряду. Усім хворим на ТБ – дітям або дорослим – зі штамами, резистентними до рифампіцину, ВООЗ рекомендовано призначення схеми лікування МЛС-ТБ. Додавання ізоніазиду у високих дозах або етамбутолу (чи обох препаратів) може розглядатися для подальшого посилення схеми.

Імовірність успіху лікування пацієнтів з МЛС-ТБ при застосуванні довгострокових схем залежить від показників пацієнта та факторів впливу штамів (включаючи ступінь тяжкості захворювання, резистентність та супутні захворювання), а також рівня доступу до медичної допомоги (наприклад, наявність схем з достатньою кількістю ефективних препаратів, лікарських засобів належної якості, ведення випадків виникнення побічних реакцій та

догляд за пацієнтами). Відомо, що застосування довгострокових схем лікування з достатньою кількістю ефективних лікарських засобів підвищує ймовірність одужання та знижує ризик смертності у дорослих та дітей. Складання довгострокових схем визначається вибіркою окремих лікарських засобів, які вважаються ефективними, та потребою комбінувати достатню кількість препаратів для досягнення безрецидивного одужання без підвищення рівня токсичності. Схеми можуть бути стандартизованими (фіксованими) або індивідуалізованими до потреб пацієнта. Довгострокові схеми лікування зазвичай тривають 18–20 міс або більше; у цій настанові наведено рекомендації щодо тривалості таких схем, оновлені після публікації настанови ВООЗ 2011 р. Таким чином, у 2018 р. для більшості пацієнтів було запропоновано загальну тривалість лікування 18–20 міс та тривалість лікування 15–17 міс після визначення культуральної конверсії з модифікацією тривалості відповідно до відповіді пацієнта на лікування.

Аналіз доказових даних. Напередодні обговорення ГРН ВООЗ було оприлюднено офіційний запит щодо отримання ІДП з МЛС/Риф-ТБ, включаючи результати лікування. За даними метааналізу ІДП дорослих та дітей, які отримували лікування МЛС-ТБ за довгостроковою схемою, було проведено порівняння ефективності результатів лікування, зокрема складу схем. Доказова база ефективності багатьох лікарських засобів, що застосовують у схемах лікування МЛС-ТБ, спирається на метааналіз ІДП. Зі свого боку, метааналіз ІДП здебільшого спирається на дані обсерваційних досліджень, лише деякі дані було отримано з РКД; отже, загальну якість доказових даних часто оцінюють як низьку або дуже низьку. Джерела даних, використані ГРН для надання відповіді на запитання PICO цього розділу, наведено нижче.

Запитання PICO 3 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.) (вибір окремих лікарських засобів). По-перше, щоб проаналізувати показники ефективності та неефективність лікування, виникнення рецидиву та смертності при застосуванні окремих лікарських засобів у довгострокових схемах лікування використовували метааналіз ІДП 2018 р., під час проведення якого було розглянуто 13 104 медичні карти з 53 досліджень у 40 країнах. ІДП 2018 р. містять нові дані за останні роки з декількох країн, зокрема велику кількість даних з Південної Африки, де багато пацієнтів отримували лікування за бедаквілін-вмісними схемами. По-друге, щоб проаналізувати побічні реакції, які призвели до припинення застосування окремих лікарських засобів у довгострокових схемах, було використано додаткову вибірку з 5450 ІДП з 17 досліджень, доповнену додатковими даними з 10 інших досліджень, в яких повідомляли лише про побічні реакції через застосування бедаквіліну (n=130), лінезоліду (n=508) або карбапенемів (n=139).

На додаток до цих даних, ГРН також було проведено оцінювання неопублікованих результатів фази III випробування 213 для деламаніду, а також даних щодо безпеки та фармакологічного впливу з неопублікованих

результатів досліджень щодо застосування бедаквіліну (фаза II TMC207-C211 і фаза I/II IMPAACT P1108) та деламаніду у дітей (фаза I 242–12–245, фаза I 242–12–232, фаза II 242–07–204 і фаза II 242–12–233). ГРН також було проведено огляд літератури для дослідження результатів лікування пацієнтів, які отримували інші, не включені до настанови 2016 р., препарати (наприклад, перхлозон, інтерферон-гамма та сутезолід).

Запитання PICO 4 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (кількість ефективних лікарських засобів). Для проведення дослідження щодо ефективності та незадовільних результатів лікування, рецидиву та смертності, визначення оптимальної кількості лікарських засобів у складі довгострокових схем лікування було отримано дані ІДП 8957 пацієнтів з 47 досліджень, які використовували для запитання PICO 2 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.) вище. З них у 3570 пацієнтів з 16 дослідженнях була наявною інформація щодо дати початку й завершення застосування окремих препаратів, по яких повідомлялося про ТМЧ, а у 5387 пацієнтів з 31 дослідження була наявною інформація щодо дати початку й завершення застосування окремих препаратів, по яких повідомлялося про ТМЧ. Враховуючи, що це запитання спрямоване на визначення кількості препаратів в ІФ, пацієнтів, які не отримували ін'єкційний препарат, або пацієнтів, в яких не було визначено початкову ІФ лікування, було виключено (n=476). Пацієнтів, в яких було зазначено «одужали» або «лікування завершено», але тривалість лікування становила менше 18 міс (мінімальна тривалість довгострокових схем лікування, рекомендованих ВООЗ раніше), також було виключено (n=346). За наявності результатів ТМЧ, лікарський засіб вважали ефективним, якщо у результатах було виявлено чутливість, і навпаки, лікарський засіб вважали неефективним, якщо у результатах було виявлено резистентність. Було зазначено дві причини відсутності результатів ТМЧ. По-перше, якщо поширеність резистентності до лікарського засобу становила менше 10% у певній популяції (тобто в одній країні чи місці проведення дослідження у межах однієї країни або загалом за умови недоступності локальних даних), цей лікарський засіб вважали ефективним. Це стосувалося таких препаратів: циклосерин або теризидон, лінезолід, клофазимін, бедаквілін, карбапенеми та деламанід. По-друге, якщо поширеність резистентності до лікарського засобу становила понад 10% у певній популяції (тобто в одній країні чи місці проведення дослідження у межах однієї країни або загалом за умови недоступності локальних даних), то, за відсутності результатів ТМЧ, використовували розрахункові результати ТМЧ. Якщо розрахунковий результат ТМЧ показував чутливість, препарат вважали ефективним; якщо розрахунковий результат ТМЧ показував резистентність, то препарат вважали неефективним. Це стосувалося таких лікарських засобів: піразинамід, етамбутол, ін'єкційні препарати другого ряду, фторхінолони, парааміносаліцилова кислота, етіонамід та протіонамід. Наступні препарати не входили до підрахунку кількості препаратів із ймовірною ефективністю (незалежно від будь-якого наявного результату ТМЧ): ізоніазид (включаючи

ізоніазиду у високих дозах), рифампіцин, рифабутин, тіоацетазон, амоксицилін-клавуланат та макролідні антибіотики.

При проведенні основного метааналізу ІДП 2018 р. 13 104 пацієнтів з 53 досліджень у 40 країнах було проаналізовано ризик невдачі лікування та виникнення рецидиву порівняно до ефективності лікування, пов'язані з трьома рекомендаціями щодо тривалості лікування. Пацієнти спостерігали за виникненням рецидивів, проте їх частота була відносно невисокою. Обговорення щодо трьох вибірок ІДП для запитань PICO 4, 5 та 6 наведено нижче.

Запитання PICO 5 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.) (різна тривалість ІФ). При проведенні первинного аналізу було використано ІДП 3750 пацієнтів з 42 обсерваційних досліджень, з яких 2720 – отримували індивідуалізовані схеми лікування МЛС-ТБ, а 1030 – стандартизовані схеми лікування МЛС-ТБ. З 13 104 ІДП 9354 медичні карти було виключено через втрату з подальшого спостереження (n=2261), смертельні наслідки (n=2043), відсутність ін'єкційного лікарського засобу у схемі лікування (n=1094), відсутність інформації про тривалість застосування ін'єкційного лікарського засобу (n=2341), кількість прогнозовано ефективних лікарських засобів, що була менше п'яти або менше чотирьох із додаванням піразинаміду (n=1450), та тривалість застосування ін'єкційного лікарського засобу понад 20 міс (n=165).

Запитання PICO 6 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.) (тривалість схеми). Доказові дані щодо первинного аналізу для цього запитання було отримано з вибірки ІДП 6356 пацієнтів з 51 обсерваційного дослідження. З 6356 пацієнтів 5352 отримували лікування МЛС-ТБ за індивідуалізованою схемою, а 1004 – за стандартизованою. З 13 104 ІДП 6748 медичних карт було виключено через втрату з подальшого спостереження (n=2261), смертельні наслідки (n=2043), невизначену тривалість лікування (n=230), кількість прогнозовано ефективних лікарських засобів, що була менше п'яти або менше чотирьох із додаванням піразинаміду (n=2072), тривалість лікування менше 6 міс (n=52) та тривалість лікування 36 міс або більше (n=90).

Запитання PICO 7 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.) (тривалість схеми після отримання культуральної конверсії). Для проведення дослідження щодо цього запитання було отримано ІДП 4175 пацієнтів з 39 обсерваційних досліджень. За винятком трьох пацієнтів, всі інші отримували лікування за індивідуалізованою схемою. З основного набору ІДП було виключено 8929 медичних карт через втрату з подальшого спостереження (n=2261), смертельні наслідки (n=2043), невизначену тривалість лікування (n=230), відсутність даних щодо проведення культурального дослідження (n=1945), негативний результат культурального дослідження (n=754), відсутність у пацієнта культуральної конверсії (n=426), кількість прогнозовано ефективних лікарських засобів, що була менше п'яти або менше чотирьох із додаванням піразинаміду (n=1215), тривалість лікування менше 6 міс (n=4), тривалість лікування 36 міс або більше (n=49) та наявність культуральної конверсії після лікування (n=2).

Запитання PICO 8 (МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.) (тривалість застосування бедаквіліну понад 6 міс). Для дослідження щодо ефективності та

незадовільних результатів лікування, рецидиву та смертності при тривалості застосуванні бедаквіліну понад 6 міс було отримано дані з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ, що включало загалом ІДП 1094 пацієнтів з 13 країн[52]. Для надання відповіді на це запитання було розглянуто медичні карти пацієнтів цього обсерваційного дослідження, які отримували бедаквілін щонайменше 6 міс, почали прийом бедаквіліну протягом першого місяця лікування та не отримували деламанід одночасно з бедаквіліном під час лікування (тема запитання PICO 8), та медичні карти пацієнтів з ефективністю результатів лікування, які отримували лікування не менше 17,5 міс. Загалом 515 пацієнтів відповідали цим критеріям. Результати лікування 242 пацієнтів, які отримували бедаквілін загалом понад 203 дні[53], порівнювали з результатами 273 пацієнтів, які отримували бедаквілін загалом 168–203 дні. Додаткові джерела даних, що було розглянуто ГРН, включали когорту з 112 пацієнтів з Білорусі, які отримували бедаквілін (двох з них було виключено через відсутність належної інформації щодо лікування), та когорту з 123 пацієнтів незалежної міжнародної медичної гуманітарної організації «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières – MSF) в Узбекистані, які отримували бедаквілін (з них одного пацієнта було виключено через відсутність належної інформації щодо лікування). З цих 232 пацієнтів, що відповідали критеріям дослідження, 65 – отримували бедаквілін понад 203 дні, а 72 – отримували бедаквілін протягом 168–203 днів. До первинного аналізу увійшли лише дані обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ.

Запитання PICO 9 (МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.) (одночасне застосування бедаквіліну та деланаміду). Для дослідження щодо ефективності та незадовільних результатів лікування, рецидиву та смертності при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду було отримано дані з тієї ж когорти пацієнтів з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ, що і для відповіді на запитання PICO 7. Проте у цій когорті лише 92 пацієнти отримували обидва препарати разом протягом будь-якого періоду часу та ще в меншої кількості пацієнтів було розпочато одночасне застосовування бедаквіліну та деламаніду протягом першого місяця лікування (n=35). Ще троє пацієнтів одночасно отримували бедаквілін та деламанід до кінця першого місяця лікування, тому загальна кількість пацієнтів становила 38. У решти 57 пацієнтів було розпочато лікування із застосуванням обох препаратів більше, ніж через 30 днів, тому їх дані не було включено. До додаткової вибірки увійшли дані 100 пацієнтів, що отримували лікування із застосуванням бедаквіліну у Мумбаї (Індія) (з проекту MSF), з яких 86 осіб отримали лікування з одночасним застосуванням бедаквіліну та деламаніду протягом курсу терапії; у 62 з 86 – було розпочато лікування двома препаратами протягом 30 днів, а у 46 з 62 – було розпочато застосовування обох препаратів протягом першого місяця лікування. Таким чином, загальна

[52]Вірменія, Бангладеш, Білорусь, Корейська Народно-Демократична Республіка, Ефіопія, Грузія, Індонезія, Казахстан, Кенія, Лесото, М'янма, Пакистан та Перу.

[53]Як точку відбору було визначено тривалість лікування у 203 дні, оскільки термін застосування бедаквіліну в усіх пацієнтів в обсерваційному дослідженні Партнерської програми боротьби з ТБ становив 203 дні. Тому тривалість застосування становила не точно 6 міс, а 203 дні.

популяція становила 84 пацієнта: 38 – з когорти обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ та 46 – з додаткової вибірки із Мумбаї. Через обмеження наявних даних інформацію для порівняння було отримано з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ та додаткових даних з Білорусі, Мумбаї та Узбекистану. В ІДП не було достатньої кількості медичних карт пацієнтів для проведення значущого аналізування даних (4 пацієнти, що отримували одночасно бедаквілін та деламанід). До первинної групи порівняння увійшов 401 пацієнт (302 – з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ, 82 – з додаткової вибірки з Білорусі, 17 – з додаткової вибірки з Узбекистану та жодного пацієнта з Мумбаї). В цих пацієнтів було розпочато застосовування бедаквіліну протягом першого місяця лікування, але термін застосування не перевищував 6 міс. До вторинної групи порівняння увійшло 102 пацієнти з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ, які отримували деламанід протягом першого місяця лікування, але термін застосування цього препарату не був тривалим. Жоден пацієнт з додаткової вибірки з Білорусі, Мумбаї чи Узбекистану не отримував деламанід протягом зазначеного часу застосування препарату. Середня тривалість одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду у 84 пацієнтів дослідної групи становила 18,5 місяця (IQR: 9 міс, 21 міс).

Наведені додаткові дані, отримані з випробування щодо застосування деламаніду та бедаквіліну при лікуванні ЛС-ТБ (DELIBERATE) (СНІД, група клінічних випробувань A5343), включали інформацію щодо безпечності. DELIBERATE – це рандомізоване відкрите потрійне фармакокінетичне випробування щодо безпечності, проведене у Південній Африці та Перу. Пацієнти, що відповідали критеріям включення, віком від 18 років з легеневим МЛС-ТБ (або резистентністю до рифампіцину) отримували лікування МЛС-ТБ, але без застосування клофазиміну, заміною моксифлоксацину на левофлоксацин та з показником скоригованого за формулою Фредеріція інтервалу QT (QTcF) менше 450 мкс на початку лікування. Окрім схеми лікування МЛС-ТБ, описаної вище, схеми, які використовували у трьох групах дослідження, включали: додавання бедаквіліну в дозі 400 мг один раз на добу протягом 2 тижнів, потім – 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів; додавання деламаніду в дозі 100 мг двічі на добу протягом 24 тижнів; додавання як бедаквіліну, так і деламаніду. Основною метою випробування було порівняння середньої різниці у показниках QTcF від вихідного рівня (в середньому протягом 8–24 тижнів) при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду із середніми змінами у показниках, коли кожен препарат призначали окремо.

На додаток до даних, розглянутих для запитань PICO 8 та 9, ГРН було переглянуто дані дослідження у Південній Африці щодо застосування бедаквіліну під час вагітності. До цього обсерваційного когортного дослідження увійшли 108 вагітних жінок з Риф-ТБ, переведені з одного лікувально-діагностичного центру МЛС/Риф-ТБ у Південній Африці в період з січня 2013 по грудень 2017 рр. Згідно схеми лікування МЛС/Риф-ТБ,

58 жінок отримували бедаквілін; було проведено порівняння їх результатів з результатами 50 жінок, у яких не застосовували бедаквілін. Жінки з цього дослідження народили 109 живих немовлят, з них 49 зазнали впливу бедаквіліну внутрішньоутробно, а 60 – ні. Клінічне оцінювання проводили через 2, 6 та 12 міс після народження, щоб підтвердити результати у немовлят. Основною метою дослідження було визначення результатів лікування, вплив під час вагітності та виявлення наслідків для немовлят серед жінок, що отримували лікування Риф-ТБ із застосуванням АМБП другого ряду під час вагітності.

При перегляді доказових даних та формулюванні настанови ГРН було враховано також необхідність впровадження рекомендацій для ключових підгруп, які було недостатньо охоплено метааналізом ІДП 2018 р., зокрема дітей. За відсутності даних щодо дітей доказові дані, отримані у дорослих, екстраполювали до дітей. Найкращі наявні доказові дані було використано для створення рекомендацій щодо складання схеми з високими показниками одужання без виникнення рецидивів, що знижує ризик смертельного наслідку та виникнення додаткової резистентності при мінімізації ризиків. ГРН була поінформована щодо метааналізу 975 ІДП дітей з МЛС-ТБ із клінічно діагностованими або бактеріологічно підтвердженими випадками легеневого або позалегеневого ТБ, які було використано для рекомендацій з лікування 2016 року. Дітей з ШЛС-ТБ було виключено з цього аналізу (n=36), оскільки призначені їм схеми лікування не вважали порівнянними зі схемами інших пацієнтів з МЛС-ТБ, а їхня кількість була занадто низькою для проведення незалежного дослідження. Під час пошуку даних РКД не було враховано (або виявлено), а загальну якість оцінювання впливу, засновану на цих доказових даних, було визнано дуже низькою. Проте у липні 2019 р. ГРН було отримано попередні дані випробування DELIBERATE для часткового вирішення запитання PICO 9; загальну якість доказових даних цього дослідження було визнано низькою.

Примітки

Окремо ГРН було проведено оцінювання результатів лікування пацієнтів із застосуванням лікарських засобів, використаних у складі довгострокових схем лікування МЛС-ТБ, здебільшого із врахуванням даних метааналізу ІДП 2018 р. та випробування 213 (деламанід) для запитання PICO 3 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р. Після ретельного оцінювання співвідношення переваг та ризиків було сформульовано рекомендації щодо кожного лікарського засобу та класифіковано їх за трьома групами (*див.* таблиці 5.2–5.4).

- **Група A:** фторхінолони (левофлоксацин та моксифлоксацин), бедаквілін та лінезолід визнано високоефективними; наполегливо рекомендовано включати їх до всіх схем, за винятком наявності протипоказань.
- **Група B:** клофазимін та циклосерин або теризидон умовно рекомендовано як препарати другого вибору.
- **Група C:** усі інші препарати, які можна застосовувати, коли неможливим є використання препаратів груп A та B; препарати

групи С класифіковано за співвідношенням переваг та ризиків, які зазвичай є очікуваними при застосуванні кожного з них.

Інші лікарські засоби, що не входять до груп А–С:

- **канаміцин та капреоміцин:** при застосуванні цих лікарських засобів відзначено гірші результатами лікування, тому їх використання у схемах лікування МЛС-ТБ більше не рекомендовано;
- **гатифлоксацин, ізоніазид у високих дозах та тіоацетазон:** гатифлоксацин та ізоніазид у високих дозах застосовували при лікуванні дуже невеликої кількості пацієнтів, а лікарські форми гатифлоксацину гарантованої якості на сьогодні відсутні через їх відкликання з ринку внаслідок занепокоєння щодо виникнення дисглікемії; тіоацетазон навряд чи входитиме до складу сучасних довгострокових схем, на сьогодні він відсутній у лікарських формах гарантованої якості; ізоніазид у високих дозах може бути застосований при лікуванні пацієнтів з підтвердженою чутливістю до ізоніазиду (*див.* розділ 5.3 «Зауваження щодо підгруп»);
- **клавуланова кислота:** цей лікарський засіб можна включати до схеми лікування МЛС/Риф-ТБ лише як супутній препарат при застосуванні карбапенемів (іміпенем-циластатину та меропенему), при цьому її слід призначати з кожною дозою карбапенему, але вона не може вважатися додатковим ефективним АМБП.

Коментар Робочої Групи:

Станом на 01.11.2021 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою «тіоацетазон» в Україні не зареєстровано.

Надання рекомендації щодо застосування перхлозону, інтерферону гамма або сутезоліду є неможливим через відсутність даних щодо фінальних результатів лікування пацієнтів у відповідних дослідженнях.

Стосовно використання бедаквіліну у пацієнтів молодше 18 років, враховуючи, що профілі залежності експозиція–реакція (профілі ефективності) можуть бути екстрапольовані з дорослих на дітей, ГРН дійшла висновку, що дози, визначені для дітей та підлітків у двох випробуваннях (фаза II випробування TMC207-C211 та фаза I/II IMPAACT P1108), не створюють такої експозиції, яка підвищить ризик неефективності лікування у пацієнтів віком 6–17 років. Ризик безпечності застосування у дітей віком від 6 років, залучених до випробування – всі вони мали ВІЛ-негативний статус та обмежену експозицію до інших лікарських засобів, що призводять до подовження інтервалу QT, – не перевищує цього показника в дорослих. Варіабельність, пов’язана з обмеженим обсягом вибірки, не дозволяє прокоментувати залежність експозиція–реакція (щодо безпечності). ГРН також дійшла висновку, що співвідношення користь/ризик щодо використання бедаквіліну у пацієнтів віком 6–17 років подібні до таких показників у дорослих, але й наголосила, що перш ніж оновлювати статус цих рекомендації до більш наполегливих, необхідно зібрати більше додаткових даних.

Стосовно використання деламаніду у дітей віком молодше 6 років ГРН було прийнято рішення, що на основі аналізу даних у дорослих, а також даних фармакології та безпечності, екстраполювання ефективності й безпечності слід обмежити лише дітьми віком 3–5 років, але не поширювати на дітей віком молодше трьох років. Профілі експозиції у дітей віком 3–5 років були порівнюваними з такими у дорослих та не перевищували такі у дітей віком понад 6 років, в яких попередня ГРН, скликана ВООЗ, вже рекомендувала застосування деламаніду. На основі наданих лабораторних і кардіологічних даних не було виявлено сигналів небезпеки у дітей віком 3–5 років, відмінних від даних у дорослих. Проте ГРН мала певні сумніви щодо практичної можливості надання правильної дози дітям віком 3–5 років, враховуючи, що особлива лікарська форма, яку застосовували у випробуваннях (25 мг), не буде доступною у найближчому майбутньому, а наявні таблетки для дорослих (50 мг) не є біоеквівалентними, що створює проблеми при проведенні маніпуляцій з вмістом препарату без погіршення його ефективності.

Таблиця 5.2. Групи лікарських засобів, рекомендованих до застосування у довгострокових схемах лікування МЛС-ТБ[а]

Групи препаратів та їх призначення	Лікарський засіб	Скорочення
Група А: включення всіх трьох препаратів	левофлоксацин *або* моксифлоксацин	Lfx Mfx
	бедаквілін[б,в]	Bdq
	лінезолід[г]	Lzd
Група В: додавання одного або двох лікарських засобів	клофазимін	Cfz
	циклосерин *або* теризидон	Cs Trd
Група С: додавання для завершення складу схеми та за умови неможливості застосування препаратів груп А та В	етамбутол	E
	деламанід[д]	Dlm
	піразинамід[е]	Z
	іміпенем-циластатин *або* меропенем[ж]	Ipm-Cln Mpm
	амікацин (*або* стрептоміцин)[з]	Am (S)
	етіонамід *або* протіонамід[и]	Eto Pto
	парааміносаліцилова кислота[и]	PAS

Примітка. [а]Ця таблиця призначена для створення індивідуалізованих довгострокових схем лікування МЛС-ТБ (склад рекомендованих короткострокових схем лікування МЛС-ТБ переважно стандартизований; *див.* розділ 5.2). Лікарські засоби групи С наведено за низхідним порядком звичайної пріоритетності застосування. Метааналіз ІДП 2018 р. для довгострокових схем лікування не включав пацієнтів, які отримували

тіоацетазон, та мав занадто мало пацієнтів, що отримували гатифлоксацин та ізоніазид у високих дозах, для проведення виваженого аналізу. Надання рекомендацій щодо застосування перхлозону, інтерферону гамма або сутезоліду є неможливим через відсутність даних щодо фінальних результатів лікування у відповідних дослідженнях.

[б]Бедаквілін зазвичай призначають у дозі 400 мг перорально один раз на добу протягом перших 2 тижнів, далі – у дозі 200 мг перорально три рази на тиждень протягом 22 тижнів (загальна тривалість 24 тижні). Доказових даних щодо безпечності й ефективності застосування бедаквіліну довше 6 міс та у дітей віком до 6 років було недостатньою для проведення огляду в 2018 р. Таким чином, застосування бедаквіліну терміном понад 6 міс спиралося на досвід найкращих практик поза межами показань. У 2019 р. ГРН отримала нові дані щодо безпеки застосування бедаквіліну понад 6 міс, але не змогла оцінити вплив подовженого застосування бедаквіліну щодо ефективності через обмежену кількість доказових даних та потенційний ризик залишкового викривлення. Проте дані підтверджують безпечність застосування бедаквіліну понад 6 міс у пацієнтів, в яких проводять належний моніторинг вихідних показників та подальше спостереження. Слід зазначити, що використання бедаквіліну понад 6 міс все ще залишається застосуванням поза межами показань, тому є доцільним дотримання досвіду найкращих практик.

[в]Доказових даних щодо супутнього застосування бедаквіліну та деламаніду було недостатньо для проведення огляду в 2018 р. У 2019 р. ГРН було оприлюднено нові дані щодо одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. ГРН дійшла висновку щодо відсутності передбачуваних додаткових проблем з безпеки при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду. Обидва лікарські засоби можна застосовувати одночасно у пацієнтів з обмеженням інших варіантів лікування за умови проведення належного моніторингу (включаючи ЕКГ від вихідного рівня, проведення подальшого спостереження та моніторинг щодо рівня електролітів). Дані щодо ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду було переглянуто ГРН, проте через обмежену кількість доказових даних та потенційний ризик залишкового викривлення ГРН не змогла винести рекомендацію щодо ефективності.

[г]При застосуванні лінезоліду протягом щонайменше 6 міс відзначено підвищення ефективності лікування, хоча застосування може бути обмежене через токсичність. Аналіз пропонує використання лінезоліду протягом усього періоду лікування для оптимізації ефекту (приблизно 70% пацієнтів, що отримували лінезолід, приймали його понад 6 міс, а 30% – протягом 18 міс або всього періоду лікування). На основі додатково проведеного аналізу ІДП неможливо спрогнозувати наслідки раннього припинення застосування лінезоліду.

[д]Доказових даних щодо безпечності й ефективності застосування деламаніду довше 6 міс та у дітей віком до 3 років було недостатньо для проведення огляду. Застосування деламаніду поза цими обмеженнями має спиратися на досвід найкращих практик застосування поза межами показань.

[е]Піразинамід вважається ефективним препаратом лише за наявності результатів ТМЧ з підтвердженням чутливості до нього.

[ж]Кожну дозу іміпенем-циластатину та меропенему слід призначати з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарській формі в комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланову кислоту не вважають додатковим ефективним АМБП, її не можна призначати без іміпенем-циластатину або меропенему.

[з]Застосування амікацину та стрептоміцину слід розглядати лише за наявності результатів ТМЧ з підтвердженням чутливості до цих препаратів, а також проведенням ретельного моніторингу щодо зниження слуху із застосуванням аудіометрії. Стрептоміцин можна розглядати лише за неможливості застосування амікацину (недоступний або встановлено резистентність) та за наявності результатів ТМЧ з підтвердженням чутливості до нього (резистентність до стрептоміцину неможливо виявити методами молекулярних LPA другого ряду, тому слід проводити ТМЧ за методом фенотипування). Канаміцин та капреоміцин більше не рекомендовано до застосування у схемах лікування МЛС-ТБ.

[и]Ефективність цих лікарських засобів зазначено лише при застосуванні у схемах, що не містять бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну або деламаніду, тому їх застосування можливе лише за відсутності інших варіантів складання схем.

Коментар Робочої Групи:

Робоча Група звертає увагу на коротке повідомлення ВООЗ, оприлюднене 23.08.2021, яке стосується ведення випадків туберкульозу у дітей і підлітків (https://www.who.int/publications/i/item/9789240033450). У повідомленні, зокрема, вказується, на можливість використання бедаквіліна і деламаніда у дітей будь-якого віку. Бедаквілін може використовуватися у складі скороченого перорального режиму і як частина тривалого режиму. Деламанід може використовуватися в складі тривалого режиму. Ці рекомендації уможливлюють складання перорального режиму лікування для дітей у будь-якому віці.

Таблиця 5.3. Відносний ризик невдачі лікування або виникнення рецидиву/смертельного наслідку (на противагу ефективному лікуванню) за даними метааналізу ІДП 2018 р. щодо застосування довгострокових схем лікування МЛС-ТБ та випробування 213 щодо застосування деламаніду (лікування населення)[а]

Лікарський засіб		Невдача або рецидив порівняно з ефективним лікуванням		Смертність порівняно з ефективним лікуванням	
		Кількість пролікованих	сВШ (95% ДІ)	Кількість пролікованих	сВШ (95% ДІ)
A	Левофлоксацин *або* моксифлоксацин	3143	0,3 (0,1–0,5)	3551	0,2 (0,1–0,3)
	Бедаквілін	1391	0,3 (0,2–0,4)	1480	0,2 (0,2–0,3)
	Лінезолід	1216	0,3 (0,2–0,5)	1286	0,3 (0,2–0,3)
B	Клофазимін	991	0,3 (0,2–0,5)	1096	0,4 (0,3–0,6)
	Циклосерин *або* теризидон	5483	0,6 (0,4–0,9)	6160	0,6 (0,5–0,8)
C	Етамбутол	1163	0,4 (0,1–1,)	1245	0,5 (0,1–0,7)
	Деламанід	289	1,1 (0,4–2,8)[б]	290	1,2 (0,5–3,0)[б]
	Піразинамід	1248	2,7 (0,7–10,9)	1272	1,2 (0,1–15,7)
	Іміпенем-циластатин *або* меропенем	206	0,4 (0,2–0,7)	204	0,2 (0,1–0,5)
	Амікацин	635	0,3 (0,1–0,8)	727	0,7 (0,4–1,2)
	Стрептоміцин	226	0,5 (0,1–2,1)	238	01 (0,0–0,4)
	Етіонамід *або* протіонамід	2582	1,6 (0,5–5,5)	2750	2,0 (0,8–5,3)
	Парааміноса-ліцилова кислота	1564	3,1 (1,1–8,9)	1609	1,0 (0,6–1,6)
Інші	Канаміцин	2946	1,9 (1,0–3,4)	3269	1,1 (0,5–2,1)
	Капреоміцин	777	2,0 (1,1–3,5)	826	1,4 (0,7–2,8)
	Амоксицилін-клавуланова кислота	492	1,7 (1,0–3,0)	534	2,2 (1,3–3,6)

Примітка. [а]*Див.* також текст, таблицю 5.4 та Додаток 3, 4 та 5 для отримання додаткової інформації щодо оцінювання та інших факторів, розглянутих ГРН при проведенні повторної класифікації лікарських засобів для застосування у схемах лікування МЛС-ТБ, за даними таблиці 5.2.
[б]Значення нескоригованих коефіцієнтів ризику наведено за даними дослідників випробування 213 на 24-му місяці.

Запитання PICO 4 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (кількість ефективних лікарських засобів). За даними аналізу, при застосуванні сучасних довгострокових схем лікування МЛС-ТБ ризик невдачі лікування, виникнення рецидиву та смертного наслідку були порівнюваними з початком лікування із застосуванням чотирьох, п’яти або шести препаратів із прогнозованою ефективністю. Також, за даними аналізу, у пацієнтів з трьома препаратами у фазі продовження – очікувана ситуація, якщо лікування починають з використання чотирьох препаратів та припиняють застосування ін’єкційного

препарату наприкінці ІФ, – відзначено не гірший результат, ніж у пацієнтів з чотирма препаратами у фазі продовження.

Враховуючи підвищення ймовірності виникнення ускладнень, взаємодії препаратів та збільшення добової кількості таблеток для прийому внаслідок збільшення кількості препаратів у схемі, бажано призначати пацієнтам мінімально необхідну кількість препаратів для досягнення належного рівня безрецидивного одужання. При визначенні мінімальної рекомендованої кількості препаратів ГРН було враховано також аналітичні дані щодо вмісту ін'єкційних препаратів у схемах, водночас повністю усвідомлюючи, що майбутні довгострокові схеми будуть безін'єкційними. Крім того, важливо було врахувати ситуації, коли під час лікування припиняється застосування декількох лікарських засобів або через показання до застосування (за інструкцією прийом бедаквіліну та деламаніду триває 6 міс), або через переносимість (особливо лінезолід; таблиця 5.4), внаслідок чого більшу свою тривалість схема міститиме на два ключові лікарські засоби менше, ніж на початку. Тоді як застосування бедаквіліну понад 6 міс вважають застосуванням поза межами показань, у 2019 р. ГРН було отримано нові дані щодо безпечності застосування бедаквіліну тривалістю понад 6 міс. Ці дані стосувалися пацієнтів, в яких проводили належний моніторинг щодо вихідного рівня та подальше спостереження. Використання бедаквіліну понад 6 міс все ще залишається поза інструкцією, тому є доцільним врахування досвіду найкращих практик.

За даними аналізу ІДП 2018 р., відзначено 300 випадків лікування із задокументованою інформацією щодо тривалості застосування лінезоліду щонайменше протягом одного місяця в дозі переважно 600 мг/добу. Близько 30% осіб отримували лінезолід лише 1–3 міс, проте понад 30% пацієнтів отримували його понад 18 міс, і ці пацієнти мали найнижчі показники неефективності лікування, втрати з подальшого спостереження та смертності. За даними графіку тривалості застосування лінезоліду та неефективності лікування, оптимальна тривалість використання становила близько 20 міс, що відповідає загальній тривалості довгострокової схеми лікування МЛС-ТБ. Проте такий аналіз не враховує систематичної похибки щодо виживаності, коли пацієнти, що пройшли повний курс лікування, більш ймовірно матимуть успішний результат, враховуючи смертельні наслідки та втрату з подальшого спостереження, які відбулися раніше. Не вдалося встановити чіткої залежності між типом побічної реакції та тривалістю застосування, хоча у деяких випадках було зареєстровано виникнення нейропатії зорового нерву, пов'язаної із тривалим застосуванням лінезоліду, тоді як гематологічну токсичність реєстрували незалежно від тривалості застосування.

Таблиця 5.4. Небезпечні для життя ускладнення у пацієнтів, що отримують лікування МЛС-ТБ із застосуванням довгострокових схем[a]

Лікарський засіб	Абсолютний ризик виникнення небезпечного для життя ускладнення	
	Медіана (%)	95% ДІ
Бедаквілін	2,4	(0,7; 7,6)
Моксифлоксацин	2,9	(1,4; 5,6)

Амоксицилін-клавуланова кислота	3,0	(1,5; 5,8)
Клофазимін	3,6	(1,3; 8,6)
Етамбутол	4,0	(2,4; 6,8)
Левофлоксацин	4,1	(1,9; 8,8)
Стрептоміцин	4,5	(2,3; 8,8)
Циклосерин або теризидон	7,8	(5,8; 10,9)
Капреоміцин	8,4	(5,7; 12,2)
Піразинамід	8,8	(5,6; 13,2)
Етіонамід або протіонамід	9,5	(6,5; 14,5)
Амікацин	10,3	(6,6; 17,0)
Канаміцин	10,8	(7,2; 16,1)
Парааміносаліцилова кислота	14,3	(10,1; 20,7)
Тіоацетазон	14,6	(4,9; 37,6)
Лінезолід	17,2	(10,1; 27,0)

Примітка. [a]З мережевого метааналізу на основі підгруп («arm-based network») було отримано додаткову вибірку ІДП 2016 р., в яких були повідомлення про виникнення побічних реакцій, що призвели до припинення застосування АМБП (27 досліджень) або мали класифікацію 3–5 ступеня (три дослідження). Існують невеликі відмінності між кінцевим оцінюванням *(72)* і показниками, отриманими на момент створення ГРН та наведеними у цій таблиці, оскільки у публікації використовували розширений набір даних; проте незначні відмінності не впливають на висновки щодо застосування цих лікарських засобів. Кількість даних для оцінювання ризиків застосування деламаніду, іміпенем-циластатину та меропенему була недостатньою. Препарати, що не входять до груп А, В або С, виділено курсивом.

Коментар Робочої Групи:

Небажані явища, що виникли після призначення АМБП другого ряду, слід вести відповідно до міжнародних рекомендацій для зменшення ризику втрати ефективного препарату через виникнення побічних реакцій.

Робоча група рекомендує наступну тактику ведення пацієнтів з основними видами небажаних явищ

Небажане явище	Рекомендована тактика
Патологічна шкірна реакція на лікарські засоби, алергічний дерматит, кропив'янка та еритема (будь-який АМБП)	1. Ретельне визначення анамнезу попередніх алергічних реакцій на АМБП. Будь-яка відома алергічна реакція на АМБП фіксується у медичних документах. 2. Виключення інших ймовірних причин шкірної алергічної реакції (короста, інші зовнішні агенти). 3. Моніторинг рівня печінкових ферментів, оскільки шкірні симптоми можуть супроводжуватись гепатитом. 4. При алергічних реакціях середньої тяжкості і тяжких лікування припиняють до зникнення проявів реакції. Небажані явища легкого ступеня проходять самостійно. Якщо будь-який АМБП спричинив виникнення важкої алергічної реакції, його далі ніколи не застосовують у цього пацієнта. 5. При раптових припливах, почервоніння обличчя (реакція на R або Z), гарячих припливах, свербінні та серцебитті (реакція на H) використовують антигістамінні лікарські засоби. 6. При фототоксичності використовують сонцезахисні засоби. При сухості шкіри для профілактики свербіння (особливо у пацієнтів з цукровим діабетом) використовують зволожуючі лосьйони (частіше при використанні Cfz). 7. При зникненні шкірних симптомів застосування АМБП відновлюють по одному. Останнім до схеми додають АМБП, що ймовірно спричинив виникнення шкірних симптомів. Якщо АМБП, що викликав небажану реакцію, визначено, його прийом не відновлюють за можливості складання ефективної схеми з використанням інших АМБП. 8. При шкірних побічних реакціях легкого та середнього ступеня призначають: антигістамінні препарати внутрішньом'язово, внутрішньовенно або перорально для лікування шкірних симптомів (клемастин в дозі 2 мг; хлоропірамін в дозі 20 мг; діфенгідрамін в дозі 25–50 мг); глюкокортикостероїди перорально

Небажане явище	Рекомендована тактика
	(преднізолон в дозі 25–30 мг/добу, дітям – в дозі 0,51 мг/кг маси тіла); глюкокортикостероїди для зовнішнього застосування.
Анафілаксія, багатоформна бульозна еритема, токсичний епідермальний некроліз (будь-який АМБП)	1. Термінове припинення застосування передбачуваного АМБП. 2. Виклик кваліфікованих лікарів, лікарів інтенсивної терапії або госпіталізація пацієнта до найближчого відділення інтенсивної терапії, минаючи приймальне відділення. 3. Заходи першого порядку: оцінювання прохідності дихальних шляхів, наявності та адекватності дихання, гемодинаміки, рівня свідомості, стану шкірних покривів; негайне введення розчину адреналіну внутрішньом'язово: дорослим в дозі 0,5–1,0 мл, дітям – до 0,5 мл; введення розчину натрію хлориду 0,9% внутрішньовенно у відповідному розведенні до 20 мл. 4. Заходи другого порядку: термінова легенева реанімація, подача зволоженого кисню, введення розчину натрію хлориду 0,9% внутрішньовенно (до 20 мл/кг); повторне введення адреналіну; при стридорі – будесонід інгаляційно (1–2 вдихи); при бронхоспазмі – сальбутамол, 100 мкг (1–2 дози) або через небулайзер 2,5 мг/3 мл. 5. Заходи третього порядку: глюкокортикостероїди в дозі 90–120 мг (дітям – 25 мг/кг маси тіла) внутрішньом'язово, внутрішньовенно або перорально; за необхідності, введення антигістамінних препаратів для усунення шкірних симптомів: клемастин в дозі 2 мг внутрішньом'язово, хлоропірамін в дозі 20 мг або дифенгідрамін в дозі 25–50 мг внутрішньом'язово, внутрішньовенно або перорально.
Нудота, блювання (Eto (Pto), PAS, Bdq, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Dlm)	Нудоту і блювання спостерігають майже в усіх пацієнтів в перші декілька тижнів лікування, які проходять самостійно або після призначення симптоматичних лікарських засобів. Пацієнт потребує психологічної підтримки.

Небажане явище	Рекомендована тактика
	1. Оцінювання ступеня дегідратації, порушення водно-сольового балансу. Виключення гепатиту, гематемезису (наявність у блювотних масах крові). 2. Застосування покрокового підходу щодо лікування нудоти і блювання. **Крок 1:** корекція режиму прийому лікарських засобів без зниження добової дози: • прийом Eto (Pto) ввечері або на ніч; • прийом Eto (Pto) або PAS два або три рази на добу; • прийом їжі (печиво, хліб, рис, чай) перед прийомом АМБП; • прийом PAS через дві години після інших АМБП. **Крок 2:** призначення протиблювотних лікарських засобів – домперидону в дозі 10 мг 3 рази на добу перорально (не більше 5 днів), метоклопраміду в дозі 10 мг 2–3 рази на добу перорально (з інтервалом між прийомами не менше 6 год) за 30 хвилин до прийому АМБП. У важких випадках – метоклопрамід в дозі 10 мг парентерально 1–3 рази на добу (з інтервалом між введенням не менше 6 годин); ондансетрон в дозі 8 мг за 30 хвилин до прийому АМБП і повторно через 8 годин. Ондансетрон можна використовувати окремо або разом з метоклопрамідом. При призначенні ондансетрону, тропісетрону необхідно пам’ятати про можливість подовження інтервалу QTc, тому призначення їх з АМБП та іншими лікарськими засобами з ризиком виникнення подібних ускладнень слід з обережністю. Можливим є призначення анксіолітичних засобів коротким курсом у низьких дозах (діазепам в дозі 5 мг) за 30 хвилин до прийому АМБП. **Крок 3:** зниження дози передбачуваного АМБП на одну вагову категорію. Необхідність у повному скасуванні АМБП при нудоті та блюванні виникає рідко.

Небажане явище	Рекомендована тактика
	3. При блюванні та дегідратації необхідно досліджувати рівень загального білку крові, білірубіну, аланінамінотрансферази (АЛТ), АСТ, лужної фосфатази, гамма-глютамилтранспептидази, амілази (ліпази), сечовини, креатиніну, глюкози, СРБ; при блюванні важкого ступеня призначають дослідження електролітів. 4. За необхідності призначають регідратаційну терапію та корекцію порушення електролітного балансу. 5. Можна застосувати стратегію припинення прийому АМБП, що спричинив побічну реакцію, з подальшим відновленням його прийому, поступово підвищуючи дозу.
Епігастральний біль, пов'язаний із захворюваннями стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, підшлункової залози (PAS, Eto (Pto), Cfz, Lfx, Mfx, H, E, Z)	Біль в епігастрії може бути пов'язаний із виникненням небезпечних для життя ускладнень, зокрема гастроезофагального рефлюксного захворювання, гастродуоденальної виразки, хронічного гастриту, захворювання жовчного міхура, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, лактацидозу. При підозрі щодо наявності цих захворювань призначають дослідження для підтвердження діагнозу та/або припиняють застосування АМБП, що спричинив дане ускладнення. Негайне лікування епігастрального болю є важливим для збереження прихильності пацієнта до терапії. 1. При сильному болі у животі прийом АМБП, що спричинив побічну реакцію, призупиняють. При помірному болі знижують дозу АМБП, що спричинив побічну реакцію. 2. За необхідності призначають антациди у стандартних дозах короткими курсами по декілька днів або в режимі «на вимогу» під час болю: за дві години

Небажане явище	Рекомендована тактика
	до або через три години після прийому АМБП для запобігання порушення всмоктування фторхінолонів. 3. Скасовується прийом нестероїдних протизапальних лікарських засобів. 4. Зрідка відзначають виникнення важких абдомінальних симптомів при застосуванні Cfz. Прийом Cfz скасовують тільки за рішенням лікарського консиліуму. 5. Призначають інгібітори протонної помпи у стандартній дозі один раз на добу вранці натщесерце за 30–60 хвилин до їди протягом не більше 4 тижнів або H2 блокатори – фамотидин в дозі 20 мг два рази на добу (вранці та ввечері) протягом 2–4 тижнів, ранітидин в дозі 150 мг двічі на добу або в дозі 300 мг один раз на добу.
Діарея та/або метеоризм (PAS, Lfx, Mfx, Amx/Clv, Imp, Mmp, Eto/Pto)	Роз'яснювальна робота з пацієнтом, психологічна підтримка. Рясне пиття. 1. Проведення диференціальної діагностики патології шлунково-кишкового тракту щодо виявлення псевдомембранозного коліту з лихоманкою, діареєю, інтенсивним болем в животі та лейкоцитозом, пов'язаним з прийомом антибіотиків широкого спектру дії (наприклад, Lfx, Mfx), кишкових інфекцій та паразитарних захворювань, непереносимості лактози. 2. Проведення симптоматичного лікування кишкових симптомів. При діареї і метеоризмі та прийомі АМБП призначають: • отилонію бромід в дозі 40 мг три рази на добу, мебеверину гідрохлорид в дозі 200 мг два рази на добу, тримебутин в дозі 100 мг три рази на добу та/або гіосцинуц бутилбромід в дозі 10 мг три рази на добу протягом 4–8 тижнів, за необхідності можливим є більш тривале застосування. Лоперамід при діареї застосовують разово «на вимогу» в дозі 2 мг. • Лоперамід протипоказаний до застосування у дітей віком до двох років та при псевдомембранозному коліті.

Небажане явище	Рекомендована тактика
	• При метеоризмі: лікарський засіб на основі симетикону в дозі 40–80 мг 2–3 рази на добу в режимі «по вимогу». • При закрепі (проносні лікарські засоби, дози, режим і тривалість застосування яких підбирають індивідуально з урахуванням ступеня проявів та клінічного результату лікування): бісакодил в дозі 1–2 таблетки по 5–10 мг на ніч або 1–2 супозиторія ректально; лактулоза в дозі 15–45 мл на добу з подальшим переходом на підтримуючу дозу 10–25 мл на добу; макрогол 4000 1–2 пакета в дозі 10–20 г/добу. При недостатній ефективності наведеної вище схеми лікування для зменшення кишкових проявів використовують трициклічні антидепресанти у низьких дозах: амітриптилін в дозі 10–50 мг/добу протягом 8–12 тижнів. За відсутності ефекту від терапії слід призначити пробіотики у середньому терапевтичному дозуванні протягом 4 тижнів. Контроль ефективності лікування пацієнта проводять за клінічними ознаками (відсутність скарг). 3. При непереносимості лактози: корекція дієти пацієнта. 4. Визначення кількості електролітів у сироватці крові та ступеня дегідратації. 5. Дослідження на патогенну мікрофлору (мазок з прямої кишки або культуральне дослідження випорожнень), включаючи визначення *Campylobacter* та *E. coli*. 6. За необхідності призначення консультацій: лікаря-гастроентеролога, лікаря-інфекціоніста, лікаря-психотерапевта.
Гепатит (Z, H, R, Eto (Pto), PAS, Bdq, Dlm)	До початку лікування ТБ необхідно з’ясувати наявність гепатиту в анамнезі та виключити відповідні АМБП зі схеми лікування. Виключити вірусний гепатит А, В і С. За наявності вірусного гепатиту призначають консультацію лікаря-інфекціоніста. Медичними працівники

Небажане явище	Рекомендована тактика
	повинні провести бесіду пацієнтом щодо виключення прийому алкоголю та наркотичних речовин. Найбільш гепатотоксичним АМБП є Z. Застосування R може призвести до токсичного ураження печінки з холестазом. Виражену гепатотоксичність має Eto (Pto), PAS, Bdq, Lzd і Cfz. Пацієнти із захворюваннями печінки в анамнезі отримують схему лікування з цими АМБП лише за умови відсутності клінічних та лабораторних ознак печінкової недостатності, гострого (загострення хронічного) гепатиту. Якщо у пацієнта активність печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) в 3 рази і більше перевищує верхню межу показників норми та виявлено клінічні і лабораторні ознаки печінкової недостатності або активність АЛТ та АСТ у 5 разів і більше перевищує верхню межу показників норми за відсутності клінічних та лабораторних ознак печінкової недостатності до початку лікування, Z не призначають. Інші АМБП, використання яких може призводити до виникнення гепатотоксичних ускладнень, застосовують під контролем рівня активності печінкових ферментів. 1. При підвищенні показників печінкових ферментів більш ніж у 5 разів слід зупинити прийом всіх гепатотоксичних АМБП та продовжити лікування із використанням як мінімум трьох АМБП без гепатотоксичного ефекту. Якщо біохімічні показники не покращуються, то лікування тимчасово припиняють. 2. АМБП, застосування якого з більшою ймовірністю призведе до гепатотоксичності, не призначають. Відновлення лікування проводять поступово, починаючи з менш гепатотоксичного АМБП на фоні моніторингу функцій печінки. 3. Необхідно призначити неспецифічну терапію хронічного гепатиту: адеметіонін у дозі 800–1600 мг/добу протягом тривалого часу.

Небажане явище	Рекомендована тактика
Артралгія (Z, Bdq, Lfx, Mfx)	Симптоми артралгії зазвичай з часом проходять самостійно. При почервонінні, набряках в області суглоба і підвищенні температури тіла необхідна консультація лікаря-ревматолога для диференціальної діагностики подагри, інфекційного або аутоімунного захворювання. У пацієнтів, що приймають Z, може бути підвищеним рівень сечової кислоти. 1. Призначення нестероїдних протизапальних лікарських засобів: диклофенак в дозі 75–150 мг/добу, німесулід в дозі 100–200 мг/добу, ібупрофен в дозі 400–800 мг тричі на добу. 2. Зниження дози або відміна передбачуваного АМБП, що спричинив побічну реакцію (зазвичай Z), якщо це можливо без втрати ефективності схеми лікування.
Тендоніт та розрив сухожилля (Lfx, Mfx)	Розрив сухожилля – рідкісне явище у пацієнтів, які отримують фторхінолони у схемі лікування МЛС-ТБ; частіше зустрічається серед пацієнтів, які приймають фторхінолон і розпочали новий вид фізичної активності, а також у пацієнтів похилого віку, пацієнтів, які страждають на цукровий діабет. При запаленні сухожилля або його оболонок необхідно: 1. Тимчасово скасувати прийом Lfx (Mfx), призначити нестероїдні протизапальні лікарські засоби в дозах, зазначених для лікування артралгії в інструкції до використання препарату. 2. Провести фіксацію суглоба, обмежити фізичну активність. 3. Якщо скасування фторхінолону призведе до послаблення схеми лікування, слід знизити дозу фтрхінолону та визначити співвідношення «ризик/користь» від продовження терапії із застосуванням фторхінолону.
Подовження інтервалу QTc (Bdq, Dlm, Mfx, Lfx, Cfz та інші лікарські засоби)	Пацієнти з подовженим QTc входять до групи ризику розвитку серцевої аритмії, зокрема шлуночкової тахікардії. Пацієнти, до схеми яких одночасно включено більше двох з наступних АМБТ – Bdq, Dlm, Mfx, Cfz, мають високий ризик подовження QTc та розвитку небезпечних для життя ускладнень.

Небажане явище	Рекомендована тактика
	При визначенні інтервалу QTc понад 450 мс (у чоловіків) та понад 470 мс (у жінок) або подовженні більше ніж на 60 мс від показника QTc попередньої ЕКГ, необхідно: 1. Терміново повторити ЕКГ. При визначенні QTc до 500 мс, показниках електролітів у межах норми та задовільному стані пацієнта проводять щотижневий (за наявності клінічних показань – частіше) моніторинг ЕКГ. 2. Визначити рівень електролітів у сироватці крові, зокрема калію, натрію, кальцію, магнію та хлору. Провести інтенсивну терапію для усунення виявлених порушень водно-електролітного балансу. 3. При показниках QTc понад 500 мс, порушенні рівня електролітів – скасувати або зменшити кількість АМБП, що призводять до подовження інтервалу QTc, та проводити щотижневий (за наявності клінічних показань –частіше) моніторинг ЕКГ до нормалізації інтервалу QTc.
Порушення рівня електролітів: гіпокаліємія та гіпомагніємія (Am, PAS)	За наявності у схемі АМБП, що спричинюють порушення електролітного гомеостазу, необхідним є проведення дослідження для визначення рівня калію, а при зниженні рівня калію – дослідження щодо рівня магнію і кальцію. За потреби проводять корекцію електролітного балансу: 1. Пероральні електроліти призначають окремо від прийому фторхінолонів для запобігання порушенню їх всмоктування. 2. У разі важкої гіпокаліємії, пацієнта госпіталізують. Призначення лікарських засобів, що містять калій, внутрішньовенно, а також сечогінних препаратів – амілориду в дозі 5–10 мг щодня або спіронолактону в дозі 25 мг щодня для зниження показників втрати калію і магнію.
Мієлосупресія (Lzd, H)	Зміни, виявлені у загальному аналізі крові (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, аплазія еритроцитів, порушення згортання та еозинофілія), можуть виникнути через прийом багатьох лікарських засобів.

Небажане явище	Рекомендована тактика
	При мієлосупресії необхідно виключити інші причини гематологічних відхилень. 1. При мієлосупресії легкого або середнього ступеня (рівень гемоглобіну не нижче 80 г/л, кількість тромбоцитів не менше 50×10^9/л) необхідно знизити дозування Lzd до 300 мг/добу. Моніторинг показників загального аналізу крові – щотижня. 2. При прогресуванні мієлосупресії до важкого ступеня (рівень гемоглобіну нижче 80 г/л, кількість тромбоцитів менше 50×10^9/л) слід тимчасово відмінити Lzd (за можливості, на фоні прийому еритропоетину). Після нормалізації рівня гемоглобіну – спробувати поновити лінезолід (у дозі 600 або 300 мг; при повторному зниженні показників гемоглобіну – його повна відміна). Консультація лікаря-гематолога. Моніторинг показників загального аналізу крові щотижня.
Нефротоксичність (Am)	Показники кліренсу креатиніну у нормі: для чоловіків – від 97 до 137 мл/хв, для жінок – від 88 до 128 мл/хв. Цукровий діабет, хронічні захворювання нирок в анамнезі не є протипоказанням для призначення Am, проте такі пацієнти мають високий ризик розвитку ниркової недостатності. Необхідно встановити наявність ниркової недостатності у пацієнта до призначення схеми лікування МЛС/Риф-ТБ. 1. Визначити вихідний рівень креатиніну, кліренс креатиніну, сечовини перед призначенням АМБП. 2. Проводити контроль рівня креатиніну, електролітів, кліренсу креатиніну. 3. Якщо кліренс креатиніну становить менше 30 мл/хв, прийом АМБП, що спричинив виникнення небажаного явища, тимчасово відміняють (тільки за рішенням лікарського консиліуму).

Небажане явище	Рекомендована тактика
	4. Необхідно знизити кратність прийому та призначити Am 2–3 рази на тиждень. Якщо показники концентрації креатиніну продовжують підвищуватися, використання Am скасовують. Дозування всіх АМБП коригують відповідно до кліренсу креатиніну. 5. Слід розглянути можливість виникнення інших причин розвитку нефротоксичності (використання нестероїдних протизапальних лікарських засобів та інших препаратів; наявність цукрового діабету, дегідратації, серцевої недостатності, обструкції сечовивідних шляхів тощо) та призначити лікування.
Лактоацидоз (Lzd)	Основні симптоми: болі у м’язах, загальна слабкість, прискорене дихання, запах ацетону з рота. 1. Визначити рівень глюкози крові, лактату, електролітів сироватки крові (включаючи калій, натрій, кальцій, магній та хлор). 2. Відмінити прийом Lzd. 3. Провести інтенсивну терапію щодо усунення порушень кислотно-лужного балансу.
Вестибулярні порушення (Am, Cs, Fq, H, Eto (Pto), Lzd)	Почуття закладеності у вухах та дзвін (шум), запаморочення, порушення рівноваги є ранніми ознаками побічної реакції щодо вестибулярного апарату. Слід щотижня опитувати пацієнта щодо наявності зазначених симптомів. При виникненні ранніх симптомів вестибулярної токсичності необхідно: 1. Знизити кратність прийому та призначити Am 2–3 рази на тиждень. Знизити дозування Cs, Fq, H, Eto (Pto), Lzd, скоротити кількість ототоксичних АМБП. 2. Якщо після зазначеного вище коригування все ще триває дзвін у вухах, прийом Am скасовують. Схему лікування коригують, зменшуючи (виключаючи) кількість ототоксичних АМБП.

Небажане явище	Рекомендована тактика
Втрата або зниження гостроти слуху (Am)	До початку лікування ТБ необхідно визначити вихідний рівень показників слуху та провести аудіометрію. В період застосування ототоксичних АМБП необхідно щомісяця проводити моніторинг гостроту слуху (скринінгова аудіометрія, за необхідності – консультація лікаря-оториноларинголога, лікаря-сурдолога). 1. Якщо виявлено ранні симптоми зниження слуху, необхідно знизити кратність прийому та призначити Am 2–3 рази на тиждень. 2. Якщо, незважаючи на коригування дози, зниження слуху триває, використання Am слід припинити. Продовження застосування Am призводить до глухоти.
Периферична нейропатія (Cs, Lzd, H, Am, Km, S, Lfx, Mfx, Pto (Eto), E)	Для профілактики виникнення периферичної нейропатії всім хворим на ТБ/ЛС-ТБ рекомендовано призначати піридоксин. Звичайне дозування піридоксину для профілактики становить: • 50 мг щодня на кожні 250 мг Cs/Trz для всіх пацієнтів, які отримують Cs/Trz; • 50 мг щодня для всіх пацієнтів, які отримують Lzd; • від 10 до 25 мг щодня для всіх пацієнтів з ризиком виникнення периферичної нейропатії, які отримують H; • 1–2 мг/кг/добу для дітей. У пацієнтів із супутніми захворюваннями (цукровий діабет, ВІЛ-інфекція, залежність від алкоголю та наркотичних засобів) периферична нейропатія виникає частіше. Нейропатія може бути незворотною, але пацієнти відчувають полегшення (зниження інтенсивності неприємних відчуттів та болю) при скасуванні АМБП, який спричинив це ускладнення. Нейропатія внаслідок застосування Lzd виникає при тривалому його прийомі і часто є незворотною, тому при ознаках нейропатії на фоні прийому Lzd, його використання слід припинити.

Небажане явище	Рекомендована тактика
	1. Підвищення дозування піридоксину до максимальної добової дози. 2. Консультація лікаря-невролога (у разі виникненні периферичної полінейропатії другої стадії та вище – обов’язково). 3. Призначення терапії із застосуванням нестероїдних протизапальних лікарських засобів або анальгетиків та антипіретиків (ібупрофен, парацетамол). 4. Рекомендовано застосування габапентину в дозі 300 мг три рази на добу (максимальна доза – 3600 мг/добу в три або чотири прийоми) або трициклічних антидепресантів, антиконвульсантів (за призначенням лікаря-невролога або психіатра).
Головний біль (Cs, Bdq)	Головний біль часто виникає на початку лікування МЛС/Риф-ТБ. Він може проявлятися у вигляді мігрені або кластерних болів. Головний біль, пов’язаний з прийомом Cs і Bdq, зазвичай проходить сам по собі. 1. Для зменшення головного болю початкове дозування Cs слід знизити до 250–500 мг і протягом одного тижня поступово підвищити до максимальної добової дози, враховуючи показники маси тіла пацієнта. 2. Для профілактики нейротоксичності всі пацієнти, що отримують Cs, повинні приймати піридоксин (рекомендована доза – 50 мг на кожні 250 мг прийнятого Cs). 3. Призначити нестероїдні протизапальні лікарські засоби, анальгетики та антипіретики (ібупрофен або парацетамол). При тривалому головному болі призначити антидепресанти у низьких дозах. 4. Виключити інші причини головного болю: менінгіт, інші інфекційні захворювання ЦНС (у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією необхідно провести мультиспіральну КТ голови та спинномозкову пункцію з дослідженням спинномозкової рідини), наявність іншої патології.

Небажане явище	Рекомендована тактика
	5. За необхідності – консультація лікаря-невролога.
Депресія (Cs, Lfx, Mfx, Eto (Pto), H)	У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ відзначають високу поширеність тривожних та депресивних розладів, які часто пов’язані з тривалим лікуванням та наявністю факторів стресу через захворювання. Для ведення пацієнта із психічним розладом може знадобитися індивідуальна або групова психотерапія. Застосування Cs не є абсолютно протипоказаним для пацієнтів з психічними розладами. Виникнення побічних реакцій через застосування Cs у таких пацієнтів може бути досить поширеним явищем, проте переваги від лікування ТБ можуть перевершити потенційний ризик розвитку ускладнення. Наявність в анамнезі депресивних розладів не є протипоказанням до застосування АМБП, але ризик розвитку депресії протягом лікування є дуже високим. Якщо на початку лікування відзначено наявність депресії, не слід призначати Cs. 1. Оцінювання ймовірності вживання психоактивних речовин. 2. Визначення інших можливих причин депресії: через соціально-економічні фактори та наявність хронічних захворювань. Оцінювання та моніторинг ризику суїциду. Консультація психолога та/або лікаря психіатра-нарколога. 3. Зниження дози Cs і Eto (Pto) до 500 мг/добу та моніторинг симптомів депресії. За відсутності позитивної динаміки – скасування зазначених АМБП.
Суїцидальні думки (Cs, H, Eto/Pto)	1. Госпіталізація пацієнта для забезпечення цілодобового спостереження у стаціонарних умовах. 2. Зниження дози Cs і Eto (Pto) до 500 мг на добу та моніторинг симптомів депресії. За відсутності позитивної динаміки – скасування зазначених АМБП. 3. Консультація лікаря психіатра-нарколога, психотерапевта. 4. Призначення антидепресантів.

Небажане явище	Рекомендована тактика
Психічні та поведінкові розлади (Cs, H, Fq)	Наявність в анамнезі гострих психотичних розладів не є протипоказанням до лікування ТБ, але збільшує ризик їх розвитку протягом лікування. При виникненні гострого психотичного стану необхідно: 1. Скасувати прийом всіх АМБП (1–4 тижні) до стабілізації стану пацієнта. Відновити лікування ТБ за погодженням з лікарем психіатром-наркологом. 2. Госпіталізувати пацієнта для забезпечення цілодобового спостереження у стаціонарних умовах. Консультація лікаря психіатра-нарколога. 3. Ниркова недостатність призводить до підвищення концентрації АМБП в крові і є причиною виникнення гострих психотичних розладів. При виникненні гострого психотичного розладу у пацієнта вперше необхідно негайно визначити рівень креатиніну, кліренс креатиніну. 4. Наявність у пацієнта хронічного психічного розладу не є протипоказанням до лікування ТБ. Призначення АМБП узгоджується з лікарем психіатром/наркологом з урахуванням прийому лікарських засобів для лікування супутньої патології (контроль потенційних лікарських взаємодій).
Судоми (Cs, H, Lfx, Mfx)	Судоми в анамнезі не є протипоказанням до призначення АМБП, якщо пацієнт отримує належне протисудомне лікування. При складанні схеми лікування Cs не використовують за можливості вибору іншого АМБП. 1. Скасування прийому всіх АМБП до стабілізації стану пацієнта. Відновлення лікування ТБ за погодженням з лікарем психіатром-наркологом. 2. Ниркова недостатність призводить до підвищення концентрації АМБП в крові і є причиною виникнення судом. При виникненні судом слід негайно визначити рівень креатиніну, кліренс креатиніну, електролітів сироватки крові (включаючи калій, натрій, кальцій, магній та хлор).

Небажане явище	Рекомендована тактика
Неврит зорового нерву (E, Eto (Pto), Lzd, Cfz, H)	1. Скасування прийому АМБП, що найчастіше спричинюють виникнення невриту зорового нерву: E, Eto (Pto), Lzd. 2. Консультація лікаря-офтальмолога. 3. Відновлення лікування ТБ за погодженням з лікарем-офтальмологом. 4. Підвищення дозування піридоксину до максимальної добової дози.
Металевий присмак у роті (Eto (Pto), Lfx, Mfx)	Призначення додаткових лікарських засобів для усунення відчуття металевого присмаку, гіркоти у роті не потрібно. Проведення роз'яснювальної бесіди з пацієнтом щодо зникнення небажаної реакції після завершення лікування. Для полегшення неприємних відчуттів можна використовувати жувальну гумку або карамель.
Гінекомастія (Eto/Pto)	Гінекомастія та галакторея, що виникають на фоні прийому АМБП у чоловіків і жінок (і не пов'язані з вагітністю), є зворотнім небажаним явищем. Припинення застосування Eto (Pto).
Алопеція (H, Eto/Pto)	Призначення додаткових лікарських засобів для усунення алопеції не потрібно. Клінічними проявами алопеції є випадіння та/або значне витончення волосся. Необхідно повідомити пацієнту про зворотній характер алопеції та зникнення проявів побічної реакції після завершення лікування. Консультація лікаря-дерматолога.
Мікоз (Lfx, Mfx, Lzd, Amx/Clv, Imp, Mmp та інші антибіотики)	1. Призначення короткого курсу лікування кандидозу слизових оболонок, шкіри із застосуванням протигрибкових препаратів. Консультація лікаря-дерматолога за наявності інших видів мікозу. 2. Дослідження крові щодо наявності антитіл до ВІЛ. За потреби – консультація лікаря-інфекціоніста.

Небажане явище	Рекомендована тактика
Дисглікемія та гіперглікемія	Пацієнти з цукровим діабетом і ТБ належать до групи ризику розвитку побічних реакцій важкого та середнього ступеня тяжкості. Необхідно контролювати рівень глюкози у крові щодня до стабільної нормалізації показників; потім, при інсулінотерапії, – 4 рази на тиждень, а при пероральному прийомі цукрознижувальних лікарських засобів – 2 рази на тиждень. Рекомендовано перевіряти показники глікованого гемоглобіну (A1c) кожні три місяці, якщо пацієнт не досягає цільового значення показника A1c<7%. Пероральні гіпоглікемічні препарати не протипоказані під час лікування ТБ, підвищення їх дозування потрібно не завжди. При застосуванні Eto (Pto), PAS слід ретельно стежити за рівнем глюкози у крові для адекватного визначення дозування інсуліну. Слід обов’язково дотримуватись принципів лікування цукрового діабету, зокрема із дотриманням дієти, проведенням моніторингу симптомів гіпо- і гіперглікемії та забезпеченням ретельного догляду за нижніми кінцівками. За потреби – консультація лікаря-ендокринолога.

У 2018 р. ГРН рекомендовано, за можливості, складати схеми з усіх трьох препаратів групи А та принаймні одного препарату групи В, починаючи лікування щонайменше з чотирьох лікарських засобів з прогнозованою ефективністю та використовуючи у лікуванні принаймні три препарати, якщо застосування бедаквіліну припинено через 6 міс. У 2019 р. ГРН було отримано нові дані щодо безпечності застосування бедаквіліну понад 6 міс. Ці доказові дані підтверджують безпечність застосування бедаквіліну понад 6 міс у пацієнтів, в яких проводять належний моніторинг щодо вихідного рівня та подальше спостереження. Якщо застосовують лише один або два препарати групи А, слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена лише з препаратів груп А та В, то для доповнення слід додати препарати групи С. У пацієнтів, що мають прогнозований ризик припинення застосування двох препаратів групи А до завершення лікування (наприклад, наявність супутніх захворювань, що може призвести до дострокового припинення застосування бедаквіліну та лінезоліду через ризики для здоров'я), рекомендовано починати лікування за схемою з п'яти ефективних препаратів замість чотирьох. Очікується, що такі рекомендації застосовуватимуться до більшості пацієнтів з МЛС-ТБ, зокрема до осіб з додатковою резистентністю до фторхінолонів або інших лікарських засобів.

Запитання PICO 8 (МЛС/Риф-ТБ, 2020 р.) (застосування бедаквіліну понад 6 міс). За даними аналізу щодо порівняння показників ефективності та неефективності лікування було отримано сВШ 1,5 (95% ДІ: 0,7–2,7), ефективності лікування та показників смертності – 0,8 (95% ДІ: 0,2–0,4), ефективності та неефективності лікування/показників смертності – 1,0 (95% ДІ: 0,5–1,7) та ефективності лікування і незадовільних результатів лікування – 0,8 (95% ДІ: 0,5–1,2). Рецензенти планували використовувати два аналітичні підходи, спрямовані на мінімізацію виникнення похибки; тобто граничні структурні моделі для врахування показників, що змінюються у часі, та точного показника і показника схильності, що відповідають характеристикам пацієнта. Однак розмір вибірки означав, що існують обмеження у застосуванні першого підходу; також, через обмеження у наборі даних, біостатисти повідомили, що не можна коригувати вплив факторів відповідно до оригінального плану аналізу даних. ГРН було зазначено, що популяцію, включену до оцінюваних досліджень, складав дуже обмежений контингент, що могло спричинити отримання суперечливих показників (тобто особи, що отримували бедаквілін понад 6 міс, ймовірно, зробили це через клінічні фактори, які вказували на довгострокове лікування із застосуванням бедаквіліну). ГРН зробила висновок, що існує велика ймовірність залишкового впливу суперечливих факторів в отриманих даних, тому дані популяції пацієнтів у дослідженні не було екстрапольовано до поточного використання в усіх пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. Це виключало надання офіційної рекомендації щодо ефективності застосування бедаквіліну понад 6 міс; проте ГРН було зроблено висновок, що заяву щодо безпеки можна зробити. Цю інформацію наведено у розділі 5.3 «Рекомендації щодо впровадження» та примітці до таблиці 5.2.

Щодо ускладнень, то серед 750 пацієнтів з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ (загальний вплив 6316 людино-місяців), які отримували бедаквілін без супутнього застосування деламаніду, у 26 пацієнтів було відзначено побічні реакції через застосування лікарських засобів (показник: 0,44 на 100 людино-місяців впливу), при цьому у 16 пацієнтів ці побічні реакції кваліфікували як небезпечні для життя ускладнення (показник: 0,25 на 100 людино-місяців впливу). У перші 203 дні застосування бедаквіліну (загальний вплив 4304 людино/місяці) було відзначено 20 з 26 побічних реакцій через застосування лікарських засобів та 15 з 16 небезпечних для життя ускладнень; решта 6 з 26 побічних реакцій через застосування лікарських засобів та одне з 16 небезпечних для життя ускладнень було відзначено пізніше. В усіх пацієнтів, що отримували бедаквілін понад 203 дні, не відзначено виникнення ускладнень (будь-якого ступеня) через застосування лікарських засобів протягом перших 203 днів лікування. Також відзначено нижчі показники виникнення побічних реакцій через застосування лікарських засобів після перших 203 днів: 0,51 – в перші 203 дні та 0,30 – у наступному періоді на 100 людино-місяців. Так само відзначено нижчі показники виникнення небезпечних для життя ускладнень через застосування лікарських засобів після перших 203 днів: 0,35 – в перші 203 дні та 0,05 – у наступному періоді на 100 людино-місяців.

Показники QTcF серед осіб, що отримували бедаквілін, підвищилися у середньому на 22 мкс (від 397 до 419 мкс) порівняно до показників перед лікуванням або у період прийому бедаквіліну до кінця першого місяця лікування. Протягом наступного періоду середні показники QTcF були нижчими, ніж наприкінці першого місяця (404–419 мкс). Підвищення показників QTcF на 60 мкс та більше від вихідного рівня відзначено приблизно у 12% пацієнтів. Подовження QTcF на 500 мкс та більше було рідкісним явищем, відзначеним лише у 0,4–1,5% пацієнтів протягом кожного з перших 9 міс, але не пізніше. Частіше підвищення показників QTcF на 500 мкс та більше відзначали в осіб, що отримували бедаквілін та клофазимін; проте це також була найпоширеніша комбінація лікарських засобів.

Виникнення кардіологічних ускладнень через застосування лікарських засобів було відзначено у 22 осіб: у 15 осіб, що отримували бедаквілін з клофазиміном, але без моксифлоксацину або деламаніду (показник: 0,3 на 100 людино-місяців), у 5 осіб, що отримували бедаквілін з клофазиміном та моксифлоксацином, але без деламаніду (показник: 0,3 на 100 людино-місяців), та у 2 осіб, що отримували бедаквілін та деламанід незалежно від застосування клофазиміну та моксифлоксацину (показник: 0,2 на 100 людино-місяців). Виникнення жодних ускладнень не відзначено в осіб, що отримували бедаквілін без клофазиміну, моксифлоксацину та деламаніду.

Вплив застосування бедаквіліну під час вагітності. За результатами когортного дослідження не було відзначено статистично значущих відмінностей щодо результатів народження чи вагітності при порівнянні показників немовлят, що зазнали внутрішньоутробного впливу бедаквіліну,

порівняно з тими, хто не зазнав впливу (для результатів народження: p=0,741; для результатів вагітності: p=0,312). У групі застосування бедаквіліну було 45 живонароджених немовлят (92% від загальної кількості) порівняно з 54 живонародженими немовлятами (90% від загальної кількості) у групі без застосування цього препарату. Крім того, у групі застосування бедаквіліну було відзначено 4 випадки смертельного наслідку плоду і новонароджених (8% від загальної кількості у групі застосування бедаквіліну: троє мертвонароджених немовлят та одне припинення вагітності) та 6 випадків смертельного наслідку плоду і новонароджених у групі, в якій не застосовували бедаквілін (10% від загальної кількості у групі, в якій не застосовували бедаквілін: троє мертвонароджених немовлят та три викидня). За даними результатів дослідження також відзначено позитивні результати лікування у вагітних жінок, що отримували та не отримували бедаквілін (71 та 62% відповідно; p=0,349). Було враховано показники результатів вагітності, що включало народження живих немовлят та незадовільні наслідки вагітності (загибель плоду та новонароджених, передчасні пологи до 37 тижнів і низькі показники маси тіла при народженні – <2500 г), та показники результатів немовлят, що включало набирання маси тіла та наявність вад розвитку і діагнозу ТБ. З усіх оцінених результатів щодо вагітності та немовлят лише низькі показники маси тіла при народженні були пов’язані з внутрішньоутробним впливом бедаквіліну (45 та 26% відповідно; p=0,034). Середня маса тіла у немовлят, що зазнали впливу бедаквіліну, становила 2690 г порівняно з 2900 г у немовлят, які не зазнали впливу бедаквіліну. Проте не вдалося остаточно визначити цей вплив бедаквіліну, оскільки для такого дослідження необхідно провести більше досліджень. Суттєвих відмінностей у розвитку немовлят після народження не відзначено: у проспективному додатковому дослідженні 86 немовлят, в якому 41 новонароджений зазнав внутрішньоутробного впливу бедаквіліну, а 45 – не зазнали, у 88% немовлят, що внутрішньоутробно зазнали впливу бедаквіліну, відзначено підвищення показників набору маси тіла у межах норми у віці одного року порівняно до 82% немовлят, що не зазнали впливу бедаквіліну (p=0,914).

Запитання PICO 9 (МЛС/Риф-ТБ, 2019 h/) (одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду). За даними аналізу щодо порівняння показників ефективності та неефективності лікування було отримано сВШ 1,6 (95% ДІ: 0,5–5,4), ефективності лікування та показників смертності – 0,8 (95% ДІ: 0,3–2,1), ефективності та неефективності лікування/показників смертності – 1,2 (95% ДІ: 0,6–2,5) та ефективності лікування і незадовільних результатів лікування – 0,6 (95% ДІ: 0,3–1,1). Щодо ускладнень, то серед 92 пацієнтів з обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ (загальний вплив 1095 людино-місяців), які отримували бедаквілін без супутнього застосування деламаніду, у 2 пацієнтів було відзначено побічні реакції через застосування бедаквіліну та деламаніду (показник: 0,46 на 100 людино-місяців впливу). Цей показник був порівнянним до показників серед осіб, що

отримували лише бедаквілін (0,41 на 100 людино-місяців впливу) та лише деламанід (0,68 на 100 людино-місяців впливу). Було відзначено два випадки виникнення небезпечних для життя ускладнень через застосування лікарських засобів серед 92 пацієнтів, які отримували бедаквілін із супутнім призначенням деламаніду (комбінований показник: 0,09 на 100 людино-місяців впливу). Частота виникнення цих ускладнень була нижчою, ніж частота виникнення небезпечних для життя ускладнень через застосування лікарських засобів серед пацієнтів, що отримували один з цих препаратів (бедаквілін – 0,28; деламанід – 0,39). Серед пацієнтів, що отримували бедаквілін та деламанід одночасно, не відзначено жодних смертельних наслідків через застосування лікарських засобів.

Показники QTcF серед осіб, що отримували бедаквілін та деламанід, підвищилися в середньому на 15 мкс (від 398 мкс до 413 мкс) порівняно до показників перед застосуванням або під час першого прийому бедаквіліну та деламаніду до кінця першого місяця лікування. Протягом наступних місяців лікування середні показники QTcF були подібними до показників наприкінці першого місяця (404–420 мкс). Подовження QTcF на 500 мкс та більше було рідкісним явищем, відзначеним лише в одного пацієнта під час сьомого місяця супутнього застосування цих препаратів. Кардіологічні ускладнення через застосування лікарських засобів були рідкісним явищем: їх наявність було відзначено лише у двох з 92 осіб, в яких одночасно застосовували бедаквілін та деламанід (показник: 0,2 на 100 людино-місяців). Також було відзначено лише одне небезпечне для життя кардіологічне ускладнення через застосування лікарських засобів (показник: 0,1 на 100 людино-місяців). Серед 92 пацієнтів, що отримували бедаквілін та деламанід одночасно, не відзначено жодних смертельних наслідків від кардіологічних ускладнень через застосування лікарських засобів.

В обсерваційному дослідженні Партнерської програми боротьби з ТБ (n=1094) було два кардіологічні смертельні наслідки через застосування лікарських засобів (раптова смерть, пов’язана з подовженням інтервалу QT); також в одного пацієнта було відзначено аритмію серця. Обидві смертельні випадки сталися у пацієнтів, що отримували бедаквілін, клофазимін, капреоміцин та парааміносаліцилову кислоту (але не моксифлоксацин або деламанід); в обох пацієнтів відзначено гіпокаліємію. Цих пацієнтів не було включено до аналізу щодо запитання PICO 9, оскільки вони не відповідали критеріям включення відповідно до заздалегідь визначеного плану статистичного аналізу. Проте, враховуючи, що оцінювання небезпечних для життя ускладнень було абсолютним, а не відносним, група експертів вважала, що ці додаткові доказові дані є важливими для проведення ретельного моніторингу в майбутньому, коли з’являться остаточні дані обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ.

ГРН було прийнято рішення, що доказових даних для оцінювання ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду не достатньо, враховуючи, що у групі втручання було лише 84 пацієнти, і було не

можливо провести вторинне порівняння (розширене застосування лише деламаніду), оскільки популяції були занадто різними для узгодження результатів. Це виключало офіційну рекомендацію щодо ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду; проте ГРН зробила висновок про можливість безпечного застосування. Дану інформацію наведено у розділі 5.3 «Рекомендації щодо впровадження» та примітці до таблиці 5.2.

У додаткових даних, наведених у дослідженні DELIBERATE, наголошено, що серед пацієнтів, рандомізованих на групи прийому бедаквіліну (n=28), деламаніду (n=27) або обох лікарських засобів (n=27), зміни QTcF під час лікування становили, відповідно, 11,9, 8,6 та 20,7 мкс від вихідного рівня (Dooley K., неопубліковані дані, Школа медицини університету Джонса Гопкінса, листопад 2019 р. – стосується цієї заяви та решти даних цього пункту). З 27 пацієнтів, які отримували обидва препарати, у 10 (37,0%) розвилося подовження інтервалу QT 1-го ступеня 1[54], а у двох (7,4%) – 2-го ступеня. У групі застосування бедаквіліну 32,0% пацієнтів зазнали подовження інтервалу QT 1-го ступеня та 3,6% – 2-го ступеня; у групі застосування деламаніду ці показники становили 41,0% – для 1-го ступеня та 7,4% – для 2-го ступеня. В жодного пацієнта не зазначено подовження інтервалу QT 3-го або 4-го ступеня. Дослідники дійшли висновку, що показники подовження QTcF при одночасному застосуванні деламаніду та бедаквіліну не перевищують їх додаткових ефектів. ГРН зазначила, що подовження інтервалу QT у випробуванні DELIBERATE було сурогатним маркером ризику раптової смерті від кардіологічних причин. Вони також відзначили, що фторхінолони не було включено до схем лікування, які отримували пацієнти у випробуванні DELIBERATE, а щодо показників калію у сироватці крові проводили ретельний моніторинг.

Зауваження щодо підгруп

МЛС/Риф-ТБ окремо або з додатковою резистентністю. Більш тривале застосування схеми ймовірніше буде ефективним, якщо її склад визначено на основі надійних даних щодо чутливості до препарату. Дизайн довготривалих схем лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ із додатковою резистентністю відповідає аналогічній схемі, що застосовують для інших пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. Усі пацієнти з МЛС/Риф-ТБ повинні пройти дослідження, як мінімум, на резистентність до фторхінолонів перед початком лікування МЛС-ТБ. Якщо розглядають застосування у схемі амікацину, слід провести швидке тестування на ін’єкційні засоби другого ряду. До інших

[54]У випробуванні DELIBERATE подовження інтервалу QT 1-го ступеня було класифіковано як абсолютний QTcF у таких ситуаціях: >480 та ≤500 мкс зі зміною показників QTcF від вихідного рівня від >0 до ≤30 мкс АБО ≤480 мкс зі зміною показників QTcF від вихідного рівня від >30 до ≤60 мкс. Подовження інтервалу QT 2-го ступеня було класифіковано як абсолютний QTcF у таких ситуаціях: >480 та ≤500 мкс зі зміною показників QTcF від вихідного рівня від >30 до ≤60 мкс АБО ≤480 мкс зі зміною QTcF від вихідного рівня >60 мкс. Подовження інтервалу QT 3-го ступеня було класифіковано як абсолютний QTcF у такій ситуації: >500 мкс АБО >480 мкс зі зміною QTcF від вихідного рівня від >60 мкс. Побічні реакції 4-го ступеня становили загрозу для життя; наприклад, пароксизми шлуночкової тахікардії або інша супутня шлуночкова аритмія, що становить загрозу для життя (Dooley K., неопубліковані дані, Школа медицини університету Джонса Гопкінса, листопад 2019 р.).

тестів, що можуть допомогти при виборі схеми та визначенні її складу, належать тести для визначення резистентності до бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду та піразинаміду, а також тести для виявлення мутацій, що зазвичай пов'язані із резистентністю до ізоніазиду та етіонаміду або протіонаміду. На сьогодні немає затвердженого швидкого тесту для визначення резистентності до піразинаміду, а проведення ТМЧ за методом фенотипування може потребувати декількох тижнів для отримання надійного результату, і таким чино рішення на основі ТМЧ щодо включення або заміни піразинаміду може затримати початок лікування на декілька тижнів, що є небажаним. В багатьох випадках результати ТМЧ до інших лікарських засобів, які зазвичай використовують при лікуванні МЛС-ТБ, не є достатньо надійними для визначення складу схеми. Через це можуть знадобитись інші складові для визначення ймовірної ефективності (*див.* розділ 5.3 «Рекомендації щодо впровадження»). НТП повинні мати або розширювати можливість щодо проведення ТМЧ та докласти максимальних зусиль для забезпечення доступу до затверджених швидких молекулярних тестів. Поки не з'явиться можливість проведення ТМЧ до препаратів другого ряду, зокрема до бедаквіліну, лінезоліду та клофазиміну, рішення щодо лікування мають покладатися на ймовірну резистентність до препаратів, виходячи з анамнезу пацієнта та даних епіднагляду в країні або регіоні.

При аналізуванні трьох запитань PICO щодо тривалості лікування не було виявлено загальних відмінностей у показниках неефективності лікуванні або виникнення рецидиву при порівнянні пацієнтів з МЛС-ТБ із додатковою медикаментозною резистентністю до препаратів другого ряду або без неї, включаючи ШЛС-ТБ. Для пацієнтів з резистентністю до амікацину та стрептоміцину рекомендація 5.20 не застосовується. У випадках МЛС/Риф-ТБ з додатковою резистентністю тривалість лікування, можливо, повинна бути понад 20 міс, але за умови клінічної відповіді на лікування.

Риф-ТБ. Пацієнти (діти або дорослі) без резистентності до ізоніазиду мають проходити лікування за рекомендованою схемою для МЛС-ТБ: довгостроковою схемою лікування МЛС-ТБ із додаванням ізоніазиду або короткостроковою схемою лікування МЛС-ТБ у пацієнтів, що відповідають критеріям відбору (*див.* також розділ 5.2). Хоча ізоніазид у високих дозах не входить до препаратів груп A–C через рідкісне його застосування у сучасних довгострокових схемах для лікування дорослих з МЛС/Риф-ТБ, його все ж таки можна застосовувати у пацієнтів із підтвердженою чутливістю або за наявності мутацій, які зазвичай не призводять до повної резистентності до ізоніазиду. За даними огляду доказових даних ВООЗ 2016 р., ізоніазид у високих дозах є важливим компонентом педіатричних схем, і на основі цих даних проекстрапольовано його застосування у дорослих. У цьому аналізі застосування ізоніазиду у високих дозах призводило до успіху лікування у дітей із підтвердженим МЛС-ТБ (сВШ: 5,9; 95% ДІ: 1,7–20,5; p=0,007).

Діти. До ІДП 2018 р. щодо довгострокового лікування здебільшого увійшли дані дорослих пацієнтів, лише 181 (1,4%) випадок з 13 104 стосувався

дітей віком до 15 років. Проте рекомендації ВООЗ щодо довгострокових схем лікування МЛС-ТБ застосовують як у дітей, так і у дорослих. Більшість лікарських засобів, які застосовують у довгострокових схемах лікування, вже багато років входять до схем лікування МЛС-ТБ в подібних комбінаціях як для дорослих, так і для дітей. ГРН рекомендовано застосування бедаквіліну у дітей віком не менше шести років, а деламаніду – у дітей віком не менше трьох років (*див.* розділ 5.3 «Примітки»)[55]. Відтворення впливу деламаніду, якого було досягнуто при застосуванні у дослідженні спеціальної таблетки з дозуванням 25 мг у дітей віком 3–5 років, вважається складним, враховуючи, що цей препарат не є біоеквівалентним таблетці деламаніду із дозуванням 50 мг для дорослих – єдиній лікарській формі цього препарату, доступному у передбачуваному майбутньому. Також існують занепокоєння, що таблетка для дорослих може кришитися при розділенні, а її вміст є надзвичайно гірким та неприємним на смак. Крім того, при розділенні, подрібненні або розчинення таблетки дозуванням 50 мг може бути порушена біодоступність. Деламанід чутливий до окислення та нагрівання; тому зберігання фрагментів таблетки для пізнішого використання ймовірно спричинить отримання меншого обсягу активної речовини із невизначеними продуктами окислення. Уникання ін'єкційно-вмісних схем є особливо актуальним при лікуванні дітей, зокрема дітей наймолодшого віку з легким перебігом захворювання (що визначається відсутністю недостатності харчування), з серйозними формами позалегеневого захворювання, деструкцією на рентгенограмі органів грудної клітки або ВІЛ-інфекцією. Втрата слуху може незворотно вплинути на набуття мовлення та здатність навчатися у школі, тому впродовж застосування амікацину або стрептоміцину у дітей дуже важливим є проведення регулярної аудіометрії (рекомендації 2018 р., переважно спрямовані на дорослих).

Рекомендації щодо тривалості лікування також стосуються і дітей. Враховуючи, що у педіатричній віковій групі більшість пацієнтів можуть бути діагностовані лише клінічно або мати позалегеневу форму захворювання, тривалість лікування переважно визначається рекомендацією 5.18 за умови наявності відповіді на лікування. Скорочення загальної тривалості лікування до 18 міс можна розглядати у дітей, які не мають тяжкої форми захворювання.

Позалегеневий ТБ і туберкульозний менінгіт. Рекомендації ВООЗ щодо довгострокових схем при лікуванні МЛС-ТБ стосуються також і пацієнтів з позалегеневим захворюванням. Може виникнути потреба у корекції залежно від специфіки локалізації захворювання. Лікування МЛС/Риф-ТБ-менінгіту найкраще визначати за ТМЧ штаму збудника з урахуванням характеристик АМБП, що перетинають гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Левофлоксацин та моксифлоксацин добре проникають до ЦНС, так само як і етіонамід/протіонамід, циклосерин/теризидон, лінезолід та іміпенем-циластатин. Судомні напади можуть бути більш поширеним явищем у дітей із менінгітом при лікуванні іміпенем-циластатином, тому пріоритетним є застосування меропенему. Ізоніазид у високих дозах та

[55]На підставі результатів РКД, проведеного виробником, FDA розширило дозвіл на використання бедаквіліну у дітей віком від 5 років. Проте ці дані ще не оцінено ВООЗ.

піразинамід також можуть досягати терапевтичних рівнів у спинномозковій рідині, і є ефективними за умови чутливості штамів. Парааміносаліцилова кислота та етамбутол не проникають належним чином до ЦНС і не вважаються ефективними препаратами для лікування МЛС-ТБ-менінгіту. Амікацин та стрептоміцин проникають до ЦНС лише за наявності менінгеального запалення. Існує незначна кількість даних щодо проникнення клофазиміну, бедаквіліну або деламаніду до ЦНС. Крім того, концентрація у спинномозковій рідині може не відображати концентрації в мозкових оболонках або мозку.

Культурально-негативний ТБ. Особам із культурально-негативним ТБ може знадобитись інша тривалість лікування, тому рекомендація 5.19 є неактуальною для цієї групи пацієнтів. У таких випадках рекомендовано загальну тривалість лікування 18–20 міс із проведенням моніторингу щодо ефективності лікування не за результатами бактеріологічного дослідження, а за іншими клінічними показниками. Отримання негативного результату культурального дослідження може бути наслідком не істинно негативних показників мокротиння, а неналежним чином проведеного дослідження, що наголошує на важливості надійного забезпечення якості надання лабораторних послуг.

Вагітність. Застосування амікацину, стрептоміцину, протіонаміду та етіонаміду зазвичай протипоказано при вагітності. Через потенційний тератогенний ефект цих препаратів, зокрема ін'єкційних засобів, обмеженим є застосування рекомендації 5.20 у цій підгрупі. Після змін, внесених до оновленої настанови 2018 р., очкується більш обмежене застосування цих препаратів у майбутніх довгострокових схемах. Дані щодо безпеки застосування бедаквіліну й деламаніду під час вагітності та грудного вигодовування є обмеженими. Проте у 2019 р. ГРН було отримано нові доказові дані обсерваційного дослідження, проведеного у Південній Африці, що включали інформацію про 58 матерів, які отримували бедаквілін під час вагітності. За результатами цього дослідження, внутрішньоутробний вплив бедаквіліну пов'язаний із низькою масою тіла при народженні[56] (45% дітей, що зазнали впливу бедаквіліну, мали низькі показники маси тіла при народженні порівняно з 26% немовлят, які не зазнали впливу цього препарату; p=0,034). Проте не відзначено суттєвих відмінностей у результатах немовлят, результатах вагітності або результатах лікування матерів, включаючи збільшення маси тіла у немовлят віком до 1 року. У таких випадках рекомендовано індивідуалізувати довгострокову схему, включивши до її складу компоненти з більш визначеним профілем безпечності застосування. Результати лікування та вагітності, включаючи післяпологовий нагляд за вродженими аномаліями, мають ретельно документуватися, оскільки це

[56]Низька маса тіла при народженні визначалася як менша за 2500 г.

допомагатиме у визначенні майбутніх рекомендацій щодо лікування МЛС-ТБ при вагітності.

Коментар Робочої Групи:

Жінкам репродуктивного віку, які отримують АМБТ для лікування ТБ, особливо ЛС-ТБ, необхідно надавати рекомендації щодо планування вагітності з використанням бар'єрних або інших засобів контрацепції.

За умови задовільного стану пацієнтки і відсутності клінічних ознак прогресування ТБ лікування ЛС-ТБ може бути відтерміновано до другого триместру вагітності. Рішення про відтермінування лікування приймається лікарським консиліумом спільно з лікарем акушером-гінекологом та пацієнткою.

Всім вагітним пацієнткам під час лікування ТБ/ЛС-ТБ призначають піридоксин у дозі 50 мг/добу.

Повне роз'єднання матері і дитини не вимагається за умови, якщо мати отримує ефективне лікування, прихильна до нього і дотримується правил інфекційного контролю (носіння хірургічної маски при догляді за дитиною; нічний сон у різних приміщеннях). Своєчасне призначення ефективної схеми АМБТ із включенням не менше 4 ефективних лікарських засобів є найкращим методом запобігання передачі МБТ від матері до дитини.

Джерело: WHO operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment; https://apps.who.int/iris/handle/10665/332398?locale-attribute=ru&).

ВІЛ-інфекція. Склад схеми лікування МЛС-ТБ зазвичай не суттєво відрізняється для ЛЖВ. Проявивши уважність, можна уникнути певних взаємодій лікарських засобів (наприклад, бедаквіліну та ефавіренцу; *див.* також веб-сайт Університету Ліверпуля щодо взаємодії лікарських засобів при ВІЛ-інфекції).

Коментар Робочої Групи:

Нижче наведено таблицю щодо основних лікарських взаємодій при використанні АМБП та антиретровірусних препаратів (за даними веб-сайту Університету Ліверпуля).

Лікарський засіб	Ламівудін (3TC)	Абакавір (ABC)	Атазанавір/ритонавір (ATV/r)	Біктегравір/Емтрицитабін/Тенофовір алафенамід (BIC/FTC/TAF)	Дарунавір/ритонавір (DRV/r)	Долутегравір (DTG)	Ефавіренц (EFV)	Емтрицитабін (FTC)	Невірапін (NVP)	Ралтегравір (RAL)	Тенофовір (TDF)
Ізоніазид (H)	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Рифампіцин (R)	◊	Δ	●	●	●	□	Δ	◊	●	□	◊
Рифабутін (Rfb)	◊	◊	□	●	□	◊	□	◊	Δ	◊	◊
Рифапентин (Rp)	◊	◊	●	●	●	□	Δ	◊	●	□	◊
Піразинамід (Z)	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Етамбутол (E)	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Левофлоксацин (Lfx)	◊	◊	□	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Моксифлоксацин (Mfx)	◊	◊	□	◊	□	◊	□	◊	◊	◊	◊
Бедаквілін (Bdq)	◊	◊	□	◊	□	◊	□	◊	◊	◊	◊

Лікарський засіб	Ламівудін (3TC)	Абакавір (ABC)	Атазанавір/ритонавір (ATV/r)	Біктегравір/Емтрицитабін/Тенофовір алафенамід (BIC/FTC/TAF)	Дарунавір/ритонавір (DRV/r)	Долутегравір (DTG)	Ефавіренц (EFV)	Емтрицитабін (FTC)	Невірапін (NVP)	Ралтегравір (RAL)	Тенофовір (TDF)
Лінезолід (Lzd)	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Клофазимін (Cfz)	◊	◊	□	Δ	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Циклосерин (Cs)	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Деламанід (Dlm)	◊	◊	□	◊	□	◊	Δ	◊	◊	◊	◊
Іміпенем/циластатин (Imp/CIn)	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Меропенем (Mpn)	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
Амоксицилін/клавулонова кислота (Amx/Clv)	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊

Лікарський засіб	Ламівудін (3TC)	Абакавір (ABC)	Атазанавір/ритонавір (ATV/r)	Біктегравір/ Емтрицитабін/ Тенофовір алафенамід (BIC/FTC/TAF)	Дарунавір/ритонавір (DRV/r)	Долутегравір (DTG)	Ефавіренц (EFV)	Емтрицитабін (FTC)	Невірапін (NVP)	Ралтегравір (RAL)	Тенофовір (TDF)
Амікацин (Am)	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	□
Етіонамід (Et)	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊	◊
ПАСК (Pas)	Δ	◊	◊	Δ	◊	Δ	◊	Δ	◊	◊	Δ
Примітка. У таблиці під знаком «●» слід розуміти «спільне застосування лікарських засобів протипоказано»; під знаком «□» слід розуміти «наявність потенційної клінічно значущої лікарської взаємодії, що може потребувати додаткового моніторингу, зміни дозування препарату або часу прийому»; під знаком «Δ» слід розуміти «наявність можливої слабкої лікарської взаємодії – додаткові дії/моніторинг або коригування дозування навряд чи будуть потрібні»; під знаком «◊» слід розуміти «не очікується клінічно значущої лікарської взаємодії»).											

Пацієнти із тяжкою формою ТБ. Тривалість лікування після визначення культуральної конверсії може бути змінена відповідно до реакції пацієнта на терапію (наприклад, культуральна конверсія до другого місяця лікування) та інших факторів ризику невдачі лікування або виникнення рецидиву. Це необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів з тяжкою формою ТБ.

Пацієнти, що отримують схеми без амікацину/стрептоміцину. Для пацієнтів, що отримують схеми, які не містять ін'єкційних засобів в ІФ, рекомендація 5.20 не застосовується, а тривалість лікування визначається рекомендаціями щодо загальної тривалості та періоду після культуральної конверсії (тобто рекомендації 5.18 та 5.19). Очікується, що у майбутньому такий підхід застосовуватиметься до все більшої кількості пацієнтів, які проходитимуть лікування лише із використанням пероральних препаратів. Якщо бедаквілін або інші лікарські засоби (наприклад, лінезолід або деламанід) застосовують лише у початковій частині схеми, цей період не є тотожнім «інтенсивній фазі», якщо не призначено супутній ін'єкційний препарат, як передбачено даними метааналізу для рекомендації 5.20.

Рекомендації щодо впровадження

Нові рекомендації свідчать про істотні зміни у попередніх підходах до лікування МЛС/Риф-ТБ. Повномасштабна реалізація лікування МЛС-ТБ у програмних умовах є практично здійсненною, що продемонстровано глобальним розширенням використання стандартизованих та індивідуалізованих схем лікування МЛС-ТБ у країнах із низьким, середнім та високим рівнем доходу загалом у світі, зокрема протягом останнього десятиріччя. Хоча перегляд настанови 2018 р. приніс важливі зміни до групування препаратів, складу довгострокових схем лікування МЛС-ТБ та тривалості застосування лікарських засобів, очікується, що впровадження цих змін буде можливим. На швидкість впровадження нових рекомендації до програм лікування може впливати цілий ряд факторів, але вони не повинні перешкоджати розширенню доступу до лікування пацієнтів, які цього потребують.

Всі рекомендовані до застосування препарати доступні через GDF, більшість з них також доступна у вигляді генериків з підтвердженою якістю та за доступною ціною. Бедаквілін був доступний через донорську програму до березня 2019 р.; тепер він доступний через GDF, а для країн з низьким рівнем доходів існує домовленість з виробником щодо зниження цін. Доказові дані, розглянуті під час засідання ГРН у листопаді 2019 р., не дозволили групі винести рішення щодо ефективності бедаквіліну при застосуванні понад 6 міс; проте це дозволило ГРН більш чітко визначити профіль безпечності застосування бедаквіліну терміном понад 6 міс. Групою було зроблено висновок щодо можливості застосування бедаквіліну у пацієнтів понад 6 міс, якщо таке рішення було прийнято у межах програми або лікарем, за умови проведення належного моніторингу вихідних показників та подальшого спостереження. Крім того, лікар повинен бути поінформованим щодо

застосування інших лікарських засобів, які призводять до подовження інтервалу QT, у будь-якій схемі лікування МЛС/Риф-ТБ, та порівняно тривалого періоду напіввиведення бедаквіліну (тобто бедаквілін залишатиметься в організмі ще певний час після припинення його застосування). Період напіввиведення бедаквіліну становить близько 6 міс, а період напіввиведення метаболіту N-монодеметилу (M2) – приблизно 5,5 місяця[57].

[57]Це середній період напіввиведення бедаквіліну та метаболіту M2; більш тривала фаза виведення, ймовірно, свідчить про повільне виведення бедаквіліну та M2 з периферичних тканин.

Одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду. ГРН вважає недостатньою кількість доказових даних для оцінювання ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. Проте отримані у 2019 р. дані щодо безпеки свідчать про відсутність додаткової загрози при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду. Тому бедаквілін та деламанід можна застосовувати за умови обмеження інших варіантів лікування, тобто у пацієнтів з недостатньою кількістю ефективних препаратів у схемі лікування, ймовірно, через широкий профіль медикаментозної резистентності або непереносимість інших АМБП. Для цих пацієнтів має бути розроблено відповідний графік моніторингу щодо безпеки (на вихідному рівні та протягом усього лікування), включно з проведенням ЕКГ та спостереженням за рівнем електролітів, а лікарі повинні враховувати ризик подовження інтервалу QT або виникнення будь-яких можливих ускладнень при застосуванні інших лікарських засобів у схемі.

За винятком застосування карбапенемів та бедаквіліну у дітей, до останнього переліку основних лікарських засобів ВООЗ входять всі препарати, необхідні для складання довгострокових схем лікування.

ТМЧ. Дана настанова наголошує на важливості рекомендації щодо необхідності проведення тестування штаму МЛС/Риф-ТБ в усіх пацієнтів на чутливість до препаратів, запланованих до включення у схему, для забезпечення максимальної ефективності лікування. Доступ до швидкого діагностичного тестування, яке може надійно визначити резистентність до фторхінолонів, допоможе клініцистам у вирішенні питання щодо можливості застосування у пацієнта короткострокових схем лікування МЛС-ТБ та визначення, які саме препарати мають входити до довгострокової схеми лікування МЛС-ТБ (для цього можна використовувати GenoType MTBDR*sl* LPA). GenoType MTBDR*sl* можна використовувати у дітей та дорослих для тестування зразків мокротиння (пряме тестування) та ізолятів культурального дослідження комплексу *M. tuberculosis* (непряме тестування). Останнє можна проводити на ізолятах культурального дослідження як з легеневих, так і позалегеневих зразків. Пряме тестування на зразках мокротиння дозволяє раніше розпочати відповідне лікування; його можна проводити незалежно від статусу мазка, хоча рівень невизначеності при тестуванні зразків, негатичних за мазком,вищий, ніж у зразків з позитивним мазком. Звичайний ТМЧ за методом фенотипування все також може бути використаний при оцінюванні пацієнтів з негативним результатом GenoType MTBDR*sl*, особливо у популяціях з високою ймовірністю резистентності до фторхінолонів або якщо у пацієнта існує високий ризик виникнення резистентності до фторхінолонів (або обидва випадки). При впровадженні нових рекомендацій з розробки схем дуже важливим є одночасне підвищення доступу до ТМЧ для препаратів, щодо яких є надійні методи тестування, а також розроблення та поширення ТМЧ для новіших препаратів. З іншого боку, потенційно життєво необхідне лікування не слід відтерміновувати на момент очікування всіх результатів ТМЧ. Емпіричне лікування за схемою, що має високу прогнозовану ефективність, необхідно розпочинати одразу, і вносити в нього корективи у міру появи результатів ТМЧ.

Одним із важливих спостережень під час проведення метааналізу ІДП 2018 р. для довгострокових схем є те, що коли за результатом ТМЧ або визначено резистентність до препарату, краще цей препарат замінити. Це стосується також і лікарських засобів, що за будь-яким застосованим ТМЧ або методом ТМЧ визначені як ненадійні у контексті прийняття клінічних рішень. Хоча результати ТМЧ є важливими для визначення більш ефективного лікування, для ряду компонентів схем вони будуть неоднозначними (наприклад, для циклосерину, стрептоміцину, етамбутолу). Показник «ймовірність ефективності» зазвичай оцінюють у програмних умовах, спираючись на один або декілька наступних факторів: підтверджена чутливість у конкретного пацієнта; підтверджена чутливість у можливого джерела інфікування; відсутність відомої резистентності до іншого препарату, що утворює перехресну резистентність із визначеними лікарськими засобами; рідкісне застосування препарату у визначеному регіоні (ймовірно, підтверджується низьким рівнем медикаментозної резистентності за даними епіднагляду); препарат раніше не застосовували у схемі невдалого лікування конкретного пацієнта. За наявності неоднозначного прогнозу щодо ефективності застосування певного препарату, його все одно можна включати до схеми, проте варто ставити його додатковим до цільової кількості необхідних препаратів, враховуючи дані клінічного порівняння, коли переваги є більшими за додаткову токсичність, збільшення кількості таблеток або інші недоліки. Планування схеми вимагає врахування відносних переваг та ризиків для конкретного пацієнта, зокрема взаємодії між лікарськими засобами

Застосування бедаквіліну понад 6 міс. Узгоджено, що більшість пацієнтів можуть проходити лікування на початку із застосуванням схеми з чотирьох ефективних препаратів, використання одного з яких – зазвичай бедаквіліну – може бути припинено на 6-му місяці. У листопаді 2019 р. ГРН було проведено оцінювання доказових даних та безпечність застосування бедаквіліну понад 6 міс у пацієнтів, в яких проводять належний моніторинг вихідних показників та подальше спостереження. ГРН не змогла оцінити відносну ефективність тривалого застосування бедаквіліну через обмежену кількість доказових даних та потенційний вплив інших факторів. Оскільки необхідною є наявність у схемі принаймні трьох ефективних препаратів після припинення застосування бедаквіліну через 6 міс, у разі припинення застосування ще одного препарату через токсичність, його слід замінити іншим препаратом[58]. Препарат для заміни обирають або з групи В (за винятком випадків, коли і клофазимін, і циклосерин/теризидон вже включено), або з групи С. Вибір препарату з групи С визначається порядком ранжування препаратів та індивідуальними характеристиками пацієнта й місцевими умовами. В окремих ситуаціях може бути доцільним починати з п’яти

[58]Хоча заміна одного препарату на інший через токсичність може бути припустимою, якщо у пацієнта є ознаки відсутності відповіді на лікування (наприклад, позитивна культура або реверсія до позитивного результату після отримання вже негативного результату), цього слід уникати. Необхідність заміни двох або більше лікарських засобів через токсичність відповідає визначенню незадовільних результатів лікування.

препаратів замість чотирьох для попередження необхідності проведення заміни препарату після початку лікування. Такі ситуації включають: застосування двох з чотирьох препаратів ймовірно буде припинено до кінця лікування (наприклад, бедаквіліну – через 6 міс, а лінезоліду – достроково через токсичність; відсутність надійного ТМЧ для одного або декількох препаратів схеми, проте загальний рівень резистентності до цього препарату у популяції є високим; препарати, що входять до схеми, малоймовірно призведуть до одужання (наприклад, до схеми лікування входять лише два препарати з групи А та В).

Довгострокове та короткострокове лікування. Враховуючи умовний характер рекомендацій щодо використання короткострокової схеми лікування МЛС-ТБ, може знадобитися індивідуальний підхід у прийнятті рішення спільно медпрацівником та пацієнтом про застосування довгострокової схеми лікування, навіть якщо пацієнт відповідає вимогам призначення короткострокової схеми. Таке рішення може бути обумовлено отриманням неоднозначних результатів ТМЧ або відсутністю доступу до LPA другого ряду, недоступністю клофазиміну або іншого компоненту схеми чи необхідністю через стан пацієнта розпочати лікування до отримання результатів початкового тестування. Якщо прийнято рішення про неможливість застосування короткострокової схеми лікування МЛС-ТБ, дані пацієнта необхідно повторно оцінити щодо можливості призначення довгострокової схеми лікування МЛС-ТБ. Зазвичай, пацієнта, в якого розпочато застосування короткострокової схеми лікування МЛС-ТБ, можна потім перевести на довгострокову схему, якщо в цьому виникне потреба. Проте, пацієнтів, що знаходилися на довгостроковій схемі лікування принаймні чотири тижні, зазвичай не можна переводити на короткострокову схему.

Дозування та тривалість. При оновленні настанови 2018 р. було переглянуто дозування на основі маси тіла для препаратів, що застосовують для лікування МЛС-ТБ у дітей та. Дозування було оновлено на основі досвіду як членів ГРН, так і даних, отриманих при проведенні консультацій з іншими спеціалістами різних галузей. Воно ґрунтувалося на найновіших даних щодо оптимального застосування лікарських засобів. Рекомендовано максимально дотримуватись визначених дозувань. Маніпуляції з таблетками (розділення, подрібнення або розчинення у воді) за межами показань слід уникати через можливість порушення біодоступності[59].

До пацієнтів з позитивними результатами культурального дослідження на початку лікування, що приймають амікацин або стрептоміцин, застосовують всі три рекомендації. У пацієнтів, які отримують схему лікування МЛС-ТБ із застосуванням пероральних препаратів, тривалість лікування визначається за рекомендаціями щодо загальної тривалості та

[59]Певні проблеми виникають з таблетками деламаніду, вміст яких особливо неприємний на смак (*див.* резюме неопублікованих даних для оновлення настанови 2018 р. в Додатку 5).

періоду після визначення культуральної конверсії (рекомендації 5.18 та 5.19 відповідно). Щодо загальної тривалості лікування пацієнтів із негативними результатами бактеріологічного дослідження та пацієнтів з більшістю форм позалегеневого ТБ застосовують лише рекомендацію 5.18.

Застосування бедаквіліну та деламаніду протягом 6 міс, що рекомендовано даною настановою, показує, як дані лікарські засоби використовувались згідно до більшості перевірених даних про пацієнтів, що відповідає рекомендаціям, які виробники подали до регуляторних органів. Нові дані щодо профілю безпечності застосування бедаквіліну терміном понад 6 міс свідчать про те, що він є безпечним для пацієнтів, в яких проводять належний моніторинг вихідних показників та подальше спостереження. Проте, на відміну від бедаквіліну та деламаніду, деякі інші лікарські засоби, що входять до схем лікування МЛС-ТБ (наприклад, фторхінолони та клофазимін), застосовують за межами їх основного показання, а рекомендована тривалість застосування у схемах лікування МЛС-ТБ часто є набагато довшою, ніж запропонована в інструкції. Інші лікарські засоби можуть потребувати коротшого терміну застосування, оскільки тривале призначення пов’язано із виникненням токсичності (особливо це стосується лінезоліду).

Для підвищення ймовірності ефективного лікування важливим є запобігання перериванню лікування. Заходи, що можуть допомогти у покращенні показників утримання в системі лікування, включають надання підтримки щодо прихильності пацієнтів до лікування, сприяння відвідування пацієнтами медичних закладів, відвідування медичними працівниками пацієнтів за місцем їхнього проживання або використання цифрових технологій для щоденного спілкування.

Коментар Робочої Групи:

Нижче наведено узагальнений алгоритм призначення індивідуалізованого режиму лікування МЛС-ТБ у найбільш поширених умовах, розроблений відповідно до рекомендацій ВООЗ (WHO operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment; https://apps.who.int/iris/handle/10665/332398?locale-attribute=ru&).

АМБП, до яких визначено стійкість або наявні протипоказання щодо їх застосування	**Розглянути додавання АМБП, що мають доведену або ймовірну ефективність**			**Приклади схем лікування**
	Група А	**Група В**	**Група С**	
Жоден АМБП з групи А і В	Усі 3 АМБП	1 АМБП	Зазвичай не потрібні	18 Bdq$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Lfx або Mfx)-Lzd-Cfz або Cs
Один АМБП з групи А	Залишилось 2 АМБП	Обидва АМБП	Може знадобитись (якщо з групи А залишається бедаквілін та лінезолід (не можна призначити фторхінолон), додається деламанід (якщо немає протипоказань до його призначення)	18 Bdq$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Lfx чи Mfx)-Cfz-Cs 18 Bdq$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Lfx чи Mfx)-Cfz-Cs-Dlm$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$+/-E 18 Bdq$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Lfx чи Mfx)-Cfz-Cs-(Z або E) 18 (Lfx або Mfx)-Lzd-Cfz-Cs 18 (Lfx або Mfx)-Lzd-Cfz-Cs-(Dlm)$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Z або E) 18 Bdq-Lzd-Cfz-Cs 18 Bdq$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-Lzd-Cfz-Cs-Dlm$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Z або E) За наявності підозри щодо стійкості/неефективності до Z або E, замінити на інший АМБП групи С
Два АМБП з групи А	Решта АМБП	Обидва АМБП	Як мінімум 1 АМБП	18 Bdq$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-Cfz-Cs-Dlm$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$ 18 Lzd-Cfz-Cs-Dlm$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Z або E) 18 Lfx-Cfz-Cs-Dlm$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Z або E) За наявності підозри щодо стійкості/неефективності до Z або E, замінити на інший АМБП групи С

Один АМБП з групи В	Усі 3 АМБП	Решта АМБП	Може не знадобитись	18 Bdq$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Lfx або Mfx)-Lzd-(Cfz або Cs)
Два АМБП з групи В	Усі 3 АМБП	Жоден	1 чи 2 АМБП	18 Bdq$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Lfx або Mfx)-Lzd-Dlm$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Z або E) За наявності підозри щодо стійкості до Z або E, замінити на інший АМБП групи С
Один АМБП з групи А або два АМБП з групи В	Залишилось 2 АМБП	Жоден	Як мінімум 3 АМБП	18 Bdq$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Lfx або Mfx)-Dlm$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Z або E) 18 (Lfx чи Mfx)-Lzd-Dlm$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Z або E) 18 Bdq$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-Lzd-Dlm$_{(6\ міс\ чи\ довше)}$-(Z або E) За наявності підозри щодо стійкості до Z або E, замінити на інший АМБП групи С
Усі АМБП з групи А	Жоден	Обидва	3 чи більше АМБП	18-20 Cfz-Cs-Dlm-E Або інші комбінації АМБП групи С залежно від визначеної або передбачуваної резистентності

Моніторинг та оцінювання

У пацієнтів на довгострокових схемах лікування МЛС-ТБ слід проводити моніторинг щодо безпечності та ефективності лікування, використовуючи надійні клінічні та лабораторні дослідження. Для забезпечення вчасного моніторингу та прийнятного рівня спостереження за виникненням ускладнень, поряд із моніторингом щодо результатів лікування, у пацієнтів, що отримують будь-яку схему лікування МЛС-ТБ, необхідно дотримуватись системи аМБЛ ї ВООЗ. Проведення ЕКГ може бути доцільним, оскільки у майбутньому більше схем можуть включати два або три лікарські засоби, що призводять до подовження інтервалу QT. Аудіометрія та специфічні біохімічні проби також повинні бути доступними за умови включення до схеми лікування певних лікарських засобів. За умови лікування під час вагітності слід проводити післяпологове спостереження за вродженими вадами, оскільки це допоможе у наданні майбутніх рекомендацій щодо лікування МЛС-ТБ під час вагітності.

Коментар Робочої Групи:

В Україні узгодження або корекція призначеного лікуючим лікарем режиму АМБТ, зокрема через виникнення виражених побічних реакцій на АМБП або їх непереносимість, що потребує відміни окремих препаратів або всього режиму лікування, здійснюється рішенням лікарського консиліуму (регіональної ЦЛКК ЛС-ТБ).

Окрему рекомендацію щодо використання культурального дослідження та мікроскопії мокротиння для моніторингу бактеріологічної відповіді під час лікування було надано в оновленій настанові 2018 р. (*див.* розділ 5.5 щодо запитання PICO 11 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.)). Доступ наявних надійних ТМЧ та розроблення ТМЧ для нових лікарських засобів (наприклад, секвенування) є критично важливим (та у разі необхідності проведення ТМЧ) супроводом рекомендацій щодо лікування у цій настанові.

У пацієнтів на довгострокових схемах лікування МЛС-ТБ слід проводити моніторинг щодо безпечності та ефективності лікування, використовуючи надійні клінічні та лабораторні дослідження. Моніторинг відповіді на лікування та виникнення токсичності слід проводити за допомогою регулярного опитування, медичного огляду, рентгенографії органів грудної клітки; проведення спеціальних досліджень, зокрема аудіометрії, тестування гостроти зору, ЕКГ; лабораторних досліджень. Використання мікроскопії мокротиння або культурального дослідження для визначення конверсії бактеріологічного статусу є важливим способом оцінювання відповіді на лікування; зазвичай, у більшості пацієнтів конверсія до негативного результату відбувається протягом перших декількох місяців лікування. Збереження позитивності мокротиння після цього періоду або наприкінці ІФ лікування із застосуванням ін’єкційних препаратів є фактором для перегляду схеми та проведення ТМЧ. НТП також повинні реєструвати всіх пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ шляхом проведення подальшого спостереження та

моніторингу результатів лікування в межах державного епіднагляду. Важливим є проведення регулярного огляду даних когорти МЛС/Риф-ТБ.

Останнім часом було проведено певну стандартизацію системи епіднагляду за бактеріологічним статусом, медикаментозною резистентністю та результатами лікування. Натомість, у більшості НТП необхідно посилювати систематичний моніторинг щодо виникнення ускладнень протягом лікування та після його завершення, враховуючи відносну новизну впровадження активного фармаконагляду в межах НТП. У контексті цієї рекомендації важливим є проведення моніторингу щодо втрати слуху та функції нирок, особливо при застосуванні аміноглікозидів. Впровадження системи аМБЛ обґрунтовано підвищенням рівня застосування в усьому світі комбінацій нових або перепрофільованих препаратів у схемах лікування МЛС-ТБ. Рівень токсичності певних препаратів може підвищуватись із тривалістю використання (наприклад, ушкодження нервової системи при застосуванні лінезоліду), що може обмежувати тривалість їх застосування, а інколи призводити до повного припинення лікування. Для захисту інтересів кожного окремого пацієнта та обґрунтування перегляду місцевих і глобальних стратегій наполегливо рекомендовано проводити ретельне збирання точних даних щодо ключових змінних на рівні окремих випадків з використанням електронного реєстру.

Коментар Робочої Групи:

Робоча група рекомендує досвід моніторингу відповіді на лікування, який успішно впроваджується в Україні впродовж останніх років. В Україні у пацієнтів на будь-яких схемах лікування полірезистентного ТБ, МЛС/Риф-ТБ і ТБ із пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ)/ШЛС-ТБ проводять активний моніторинг за системою ВООЗ аМБЛ, що включає систематичний і цілеспрямований клінічний та лабораторний моніторинг стану пацієнтів, своєчасне виявлення і лікування ускладнень, внесення даних про небажані явища до медичної карти пацієнта, а також внесення даних щодо клінічно значущих побічних реакцій в установленому порядку до автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду та електронних медичних інформаційних систем.

Опитування щодо супутніх станів, що можуть вплинути на вибір чи корекцію режиму лікування МЛС/Риф-ТБ, пре-ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ та полірезистентного ТБ, оцінювання потенційних лікарських взаємодій, здійснення аМБЛ у процесі лікування та визначення рівня прихильності до лікування проводять при кожному візиті пацієнта до лікаря.

Повідомлення про виникнення ускладнень/побічних реакцій через застосування АМБП здійснюється лікуючим лікарем у встановленому чинним законодавством порядку.

Дані про розвиток найважливіших побічних реакцій (периферична невропатія, психіатричні розлади, захворювання ЦНС, нейропатія зорового нерву, ретинопатія, ототоксичність, мієлосупресія, подовження інтервалу QTcF, лактоацидоз, гепатит, гіпотиреоз, гіпокаліємія, гіпомагніємія,

панкреатит, гостре порушення функції нирок) подають до автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду та електронних медичних інформаційних систем незалежно від серйозності, ступеня тяжкості та наявності причинно-наслідкового зв'язку із прийнятим новим та/або перепрофільованим АМБП, зокрема у складі короткострокових режимів лікування. Навчання пацієнта або його батьків/опікунів розпізнавати патологічні симптоми є складовою частиною аМБЛ.

Нижче наведено рекомендований календар клінічного моніторингу стану пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБ, пре-ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ та/або полірезистентним ТБ, розроблений з урахуванням рекомендацій ВООЗ (WHO operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment; https://apps.who.int/iris/handle/10665/332398?locale-attribute=ru&) та аМБЛ (aDSM: Framework for implementation; https://www.who.int/tb/publications/aDSM/en/). У таблиці під знаком «+» слід розуміти обов'язкове виконання; під знаком «√» слід розуміти виконання із врахуванням примітки; під знаком «–» слід розуміти, що дослідження (призначення) не проводять.

	До початку лікування	2-й тиждень	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-6 місяць	7-й місяць	8-й місяць	9-й місяць	до завершення лікування (18–20 міс)	Примітки
Клінічні обстеження													
Показники життєво важливих функцій (частота дихання, пульс, артеріальний тиск, температура тіла)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	Під час кожного планового/позапланового візиту пацієнта.
Антропометрія (динаміка показників маси тіла; у дітей – динаміка показників росту та маси тіла з урахуванням вікових особливостей)	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	
Оцінювання щодо небажаних явищ та потенційних лікарських взаємодій	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	Під час кожного планового/позапланового візиту пацієнта.
Короткий скринінг на периферичну нейропатію	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	Визначення індексу суб’єктивної важкості сенсорної нейропатії; оцінювання чутливості/сприйняття

	До початку лікування	2-й тиждень	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-6 місяць	7-й місяць	8-й місяць	9-й місяць	до завершення лікування (18–20 міс)	Примітки
													вібрації; оцінювання глибоких сухожильних рефлексів.
Оцінювання гостроти зору та сприйняття кольору	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	Для схем, що містять лінезолід та/або етамбутол, а також при підозрі щодо порушення гостроти зору або сприйняття кольору.
Оцінювання гостроти слуху, зокрема за допомогою скринінгової аудіометрії	+	–	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	Для індивідуалізованих схем, що містять ін’єкційні АМБП протягом ІФ (6–7 місяців).
Оцінювання наявності депресивних розладів із використанням етапного анкетування	+	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	Відповідно до вимог галузевого стандарту у сфері охорони здоров’я.
Оцінка рівня споживання алкоголю	+	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	Необхідність та кратність повторного скринінгу визначається індивідуально

	До початку лікування	2-й тиждень	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-6 місяць	7-й місяць	8-й місяць	9-й місяць	до завершення лікування (18–20 міс)	Примітки
(рекомендований ВООЗ тест AUDIT)													
Консультація невролога	У разі виникненні периферичної полінейропатії другої стадії та вище – обов’язково.												
Консультація інфекціоніста	Для пацієнтів з А.15–А.19 та В.20 – обов’язково, частоту проведення консультацій визначають індивідуально, але не менше 1 разу на 3 міс. Для пацієнтів з А.15–А.19, В.17.1 та В.18.2 – за потреби, частоту проведення консультацій визначають індивідуально.												
Консультація психіатра-нарколога	За наявності супутніх психічних розладів, зокрема пов’язаних із вживанням психоактивних речовин (F00–F99), частоту проведення консультацій визначають індивідуально.												
Бактеріологічні дослідження (моніторинг ефективності лікування)													
Мікроскопічне дослідження біологічного матеріалу на КСБ	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	
Молекулярно-генетичне дослідження біологічного	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Якщо не проводили на попередньому етапі діагностики випадку ТБ. У пацієнтів з повторним курсом лікування МЛС/Риф-ТБ та/або пре-ШЛС-ТБ/

	До початку лікування	2-й тиждень	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-6 місяць	7-й місяць	8-й місяць	9-й місяць	до завершення лікування (18–20 міс)	Примітки
матеріалу за методом Xpert MTB/RIF(Ultra)													ШЛС-ТБ з попередньою невдачею лікування або лікуванням після перерви Xpert MTB/RIF (Ultra) не проводять.
Молекулярно-генетичне дослідження ТМЧ (GenoType MTBDRsl/ Xpert MTB XDR)	+	–	–	–	У разі реверсії аналізу мазка або посіву для виключення розширення резистентності до фторхінолонів та/або ін’єкційних препаратів.								За доступності.
Мікробіологічне дослідження біологічного матеріалу посівом на рідкі поживні середовища	+	–	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	
Мікробіологічне дослідження біологічного матеріалу посівом на щільні поживні середовища	+	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	Щомісяця	
ТМЧ МБТ до АМБП першого ряду на	+	–	–	–	У разі збереження МБТ(+) за результатами посіву через 3 (4) місяці								Контроль ТМЧ МБТ для попередньо визначених стійких

	До початку лікування	2-й тиждень	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-6 місяць	7-й місяць	8-й місяць	9-й місяць	до завершення лікування (18–20 міс)	Примітки
рідкому поживному середовищі					застосування АМБТ або у випадку реверсії посіву на будь-якому етапі лікування.								АМБП (результат на 0 доз) не проводять. Для пацієнтів, які отримують лікування за мКРЛ або BPaL, моніторинг ТМЧ проводять відповідно до протоколу операційного дослідження.
ТМЧ МБТ до АМБП другого ряду на рідкому поживному середовищі	+	–	–	–	У разі збереження МБТ(+) за результатами посіву через 3 (4) місяці застосування АМБТ або у випадку реверсії посіву на будь-якому етапі лікування								
Лабораторні дослідження та інструментальні обстеження													
Загальний аналіз крові	+	√	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	Обов’язкове визначення наступних показників: лейкоцитів, еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, еритроцитарних показників, тромбоцитів, формули крові, ШОЕ при призначенні Lzd.
Загальний аналіз сечі	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	Обов’язкове визначення наступних показників: білок, глюкоза, білірубін, кетонові тіла, уробіліноген, еритроцити, лейкоцити, pH, питома вага, дослідження мікроскопії осаду.

	До початку лікування	2-й тиждень	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-6 місяць	7-й місяць	8-й місяць	9-й місяць	до завершення лікування (18–20 міс)	Примітки
Маркери вірусного гепатиту В	+	–	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	Контрольне обстеження – за клінічними показаннями при підозрі інфікування.
Маркери вірусного гепатиту С	+	–	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	Контрольне обстеження – за клінічними показаннями при підозрі інфікування.
Обстеження на ВІЛ	+	–	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	Контрольне обстеження – за клінічними показаннями при підозрі інфікування.
Дослідження показника кількості клітин CD4 у ЛЖВ	+	–	–	–	+	–	–	+	–	–	+	√	При досягненні терапевтичної ремісії по В20 визначення показника CD4 проводять 1 раз на 12 місяців (при кількості клітин CD4 більше 200 клітин/мм^3).
Визначення вірусного навантаження у ЛЖВ	+	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	√	За призначенням інфекціоніста.
Глюкоза крові	+	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	
Функціональні проби печінки (визначення рівня АЛТ, АСТ, білірубіну, лужної фосфатази, ГГТП)	+	√	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	При вірусному гепатиті – кожні 1–2 тижні в перший місяць лікування, далі протягом лікування – кожні 1–4 тижні.

	До початку лікування	2-й тиждень	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-6 місяць	7-й місяць	8-й місяць	9-й місяць	до завершення лікування (18–20 міс)	Примітки
Креатинін у сироватці крові, визначення (розрахунок) швидкості клубочкової фільтрації	+	√	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	При супутній ВІЛ-інфекції, цукровому діабеті та ризику розвитку порушень функції нирок – кожні 1–3 тижні протягом лікування.
Калій у сироватці (плазмі) крові (K+)	+	√	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	При виявленні подовження інтервалу QTcF. При ВІЛ-інфекції, цукровому діабеті і ризику розвитку порушень функції нирок – кожні 1–3 тижні протягом лікування. Щомісяця протягом лікування при призначенні ін’єкційних АМБП, Bdq, Dlm.
Магній (Mg2+), кальцій (Ca2+), натрій (Na+) у сироватці крові	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	При виявленні гіпокаліємії; при виявленні подовження інтервалу QTcF.
Альбумін у сироватці крові	√	–	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	У разі призначення Dlm – обов’язково.

	До початку лікування	2-й тиждень	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-6 місяць	7-й місяць	8-й місяць	9-й місяць	до завершення лікування (18–20 міс)	Примітки
Ліпаза/амілаза	+	–	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	У разі призначення Lzd, Bdq і APT – обов’язково.
Визначення рівня лактату	+	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	У разі призначення Lzd та/або APT.
Визначення показників тиреотропного гормону	+	–	–	–	√	–	–	√	–	–	√	√	У разі одночасного призначення Pto (Eto) та PAS – кожні 3 місяці. У разі призначення Pto (Eto) та PAS – кожні 3 місяці.
Тест на вагітність (для жінок репродуктивного віку)	+	–	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	Рекомендовано консультування жінок фертильного віку з питань планування сім’ї та контрацепції.
ЕКГ та визначення інтервалу QTcF	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Щомісяця	У разі призначення Bdq, Dlm, Mfx та/або Cfz (при прийомі будь-якого з наведених АМБП) – на 2-му тижні лікування і далі щомісяця протягом всього періоду застосування зазначених АМБП.
Радіологічне обстеження (рентгенографія та/або КТ)	+	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	кожні 6 місяців до кінця лікування	КТ рекомендовано за наявності (підозри) прогресування ТБ; призначення нових (перепрофільованих) АМБП і відсутності позитивної динаміки

	До початку лікування	2-й тиждень	1-й місяць	2-й місяць	3-й місяць	4-й місяць	5-й місяць	6-6 місяць	7-й місяць	8-й місяць	9-й місяць	до завершення лікування (18–20 міс)	Примітки
													на рентгенограмі; при підготовці до оперативного втручання на органах дихання.
УЗД органів черевної порожнини, нирок; УЗД органів малого тазу; УЗД периферичних лімфовузлів	√				√			√			√	√	В обов’язковому порядку при позалегеневому ТБ А.18.1, А.18.2 та/або А.18.3.
Проведення досліджень для виявлення збудника сифілісу	+	–	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	Відповідно до вимог галузевого стандарту сфер охорони здоров’я.
Тест на COVID-19	+	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	Обстеження на COVID-19 відповідно до вимог галузевого стандарту сфери охорони здоров’я.
Примітка. ГГТП: гамма-глютамилтранспептидаза; УЗД: ультразвукове дослідження.													

5.4. Лікування МЛС-ТБ з додатковою резистентністю до фторхінолонів за схемою, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL)

Рекомендація

5.21. Схему лікування, що містить бедаквілін, претоманід та лінезолід (BPaL), тривалістю 6–9 міс можна застосовувати в умовах операційного дослідження у пацієнтів з МЛС-ТБ та резистентністю до фторхінолонів, які раніше не приймали бедаквілін та лінезолід або приймали не більше двох тижнів.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Примітки

- Схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду[60] та лінезоліду (BPaL), яку застосовували у дослідженні Nix-TB[61], не можна розглядати для загального планового програмного застосування поки не будуть отримані додаткові доказові дані щодо ефективності та безпечності. Проте в окремих пацієнтів, для яких складання ефективної схеми на основі наявних рекомендацій ВООЗ є неможливим, застосування схеми BPaL можна розглядати як винятковий захід відповідно до чинних етичних стандартів.
- Переглянуті дані підтверджують доцільність застосування цієї схеми у певних підгрупах пацієнтів, зокрема ЛЖВ (*див.* розділ 5.4 «Зауваження щодо підгруп»).

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація цього розділу стосується наведеного нижче запитання.

Запитання PICO 10 (МЛС/Риф-ТБ, 2020 р.)
Чи безпечним є покращення результатів лікування у пацієнтів з ШЛС-ТБ або у пацієнтів з МЛС-ТБ без відповіді на попереднє лікування, в яких застосовують схему лікування, що включає бедаквілін, претоманід і лінезолід, тривалістю 6–9 міс порівняно із застосуванням інших рекомендованих ВООЗ схем?

Ця нова рекомендація стосується певної визначеної групи пацієнтів, а зазначену схему лікування можна призначати лише в умовах операційних досліджень, тобто вона не призначена для загального планового програмного застосування. Враховуючи наведені обмеження, ця рекомендація доповнює інші рекомендації ВООЗ щодо застосування довгострокових схем для лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ (*див.* розділ 5.3), оскільки особам з МЛС/Риф-ТБ та додатковою резистентністю до фторхінолонів зазвичай призначають довгострокову схему лікування, що включає лікарські засоби

[60]Претоманід – це нове хімічне утворення з класу сполук, відомих як нітроімідазо-оксазини, які мають значну антимікобактеріальну активність та унікальний механізм дії.
[61]Протокол дослідження Nix-TB доступний за посиланням https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799, а результати дослідження Nix-TB наведено у відповідній публікації (https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np23/en).

з груп A, B та C, відповідно до профілю медикаментозної чутливості та врахування інших параметрів. Тому для можливості використання цієї нової рекомендації щодо застосування BPaL необхідним є врахування деяких умов, наведених у розділі 5.4 «Рекомендації щодо впровадження».

Лікування ШЛС-ТБ є складним завданням для клініцистів та НТП через обмежену кількість лікарських засобів та небезпечний для життя характер захворювання. У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та додатковою резистентністю до фторхінолонів зазвичай відзначають незадовільні результати лікування, а ШЛС-ТБ вперше було описано лише у 2006 р. На підставі даних, представлених державами-членами ВООЗ, для когорти пацієнтів з ШЛС-ТБ, в яких було розпочато лікування у 2016 р. (а результати їх лікування з'явилися у 2018 р.), лише у 39% відзначено успішне завершення лікування, у 26% – смертельні наслідки, у 18% – неефективність лікування, а 17% було втрачено з подальшого спостереження або не визначено результати лікування.

Аналіз доказових даних. Нагальна потреба у виявленні більш ефективних схем для лікування пацієнтів з ШЛС-ТБ, включаючи резистентність до фторхінолонів та розширені профілі медикаментозної резистентності, є рушійним фактором для проведення низки досліджень та заходів для перевірки ефективніших та новіших схем лікування, включаючи застосування нових та перепрофільованих препаратів. Одним з таких досліджень було дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance. Дослідження Nix-TB було відкритим обсерваційним когортним дослідженням фази III з однією групою, в якому оцінювали безпечність, ефективність, переносимість та фармакокінетичні властивості 6-місячної схеми лікування із застосуванням BPaL із можливим подовженням тривалості лікування до 9 міс у пацієнтів, що пропускали прийом препаратів, або в яких було відзначено позитивний результат культурального дослідження чи зміну статусу з негативного до позитивного між 4-м та 6-м місяцями лікування. Дослідження проводили у період з 2014 по 2019 рр. у трьох місцевостях у Південно-Африканській Республіці; першого пацієнта було залучено у квітні 2015 р. Пацієнти, що відповідали критеріям відбору, були віком від 14 років з масою тіла щонайменше 35 кг, мали документально підтверджені результати тестування на ВІЛ та бактеріологічно підтверджені результати культурального дослідження, з ШЛС-ТБ або бактеріологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ, із досвідом непереносимості лікування або відсутності відповіді на попереднє лікування МЛС/Риф-ТБ. Також було використано перелік інших критеріїв відбору (вставка 5.1).

Вставка 5.1. Критерії відбору для дослідження Nix-TB, в якому використовували схему BPaL

1. Надання письмової поінформованої згоди перед проведенням будь-яких процедур, пов'язаних з випробуванням (якщо пацієнти не досягли 18 років, надання згоди законного опікуна).

2. Маса тіла ≥35 кг (у легкому одязі та без взуття).

3. Готовність та здатність до відвідування запланованих подальших візитів та проходження дослідження.

4. Надання згоди щодо тестування на ВІЛ (якщо тестування на ВІЛ було проведено протягом одного місяця до початку випробування, його не слід повторювати до отримання результатів (ELISA та/або Western Blot)). Якщо підтверджено позитивний ВІЛ-статус, за наявності документації, повторне тестування на ВІЛ проводити не потрібно.

5. Чоловіки або жінки віком від 14 років.

6. Особи з одним із наведених нижче захворюванням на ТБ легень:

а) ШЛС-ТБ із задокументованим позитивним результатом культурального дослідження (для *M. tuberculosis*) за 3 міс до скринінгу чи наявністю *M. tuberculosis*, підтвердженою результатами мікроскопії мокротиння, протягом 3 міс до або виявленою під час проведення скринінгу; ШЛС-ТБ із задокументованою резистентністю до ізоніазиду, рифаміцинів, фторхінолонів та ін'єкційних засобів, набутою раніше або виявленою під час скринінгу;

б) МЛС-ТБ із задокументованим позитивним результатом культурального дослідження (для *M. tuberculosis*) за 3 міс до або виявленим під час скринінгу та задокументованою відсутністю відповіді на лікування при застосуванні найкращої доступної схеми за 6 міс чи більше до залучення у тих випадках, якщо, на думку дослідника, пацієнти були прихильними до лікування та будуть дотримуватися схеми дослідження;

в) МЛС-ТБ із задокументованим позитивним результатом культурального дослідження (для *M. tuberculosis*) за 3 міс до або виявленим під час скринінгу, в яких є неможливим продовження схеми лікування із застосуванням препаратів другого ряду через документально підтверджену непереносимість: 1) парааміносаліцилової кислоти, етіонаміду, аміноглікозидів або фторхінолонів; 2) поточного лікування, склад якого не вказано вище, що, на думку дослідника, робить суб'єкта придатним для дослідження.

7. Рентгенографія органів грудної клітки (зроблена не раніше ніж за рік до скринінгу), що свідчить про наявність ТБ легень, на думку дослідника.

8. Відсутність репродуктивного потенціалу або використання ефективних засобів контрацепції, визначених у протоколі.

У протоколі вказано двадцять критеріїв виключення; вони стосуються анамнезу, специфічного медикаментозного лікування та лабораторних відхилень. Повний перелік критеріїв виключення *див.* у протоколі, доступному за посиланням: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799.

За пацієнтами проводили спостереження протягом 24 міс після завершення лікування. Основними показниками моніторингу щодо результатів лікування було виявлення частоти бактеріологічної неефективності, рецидиву або клінічної неефективності (включаючи смертельні наслідки, пов'язані з ТБ), встановлені при спостереженні терміном до 6 міс після завершення лікування. Вторинні показники щодо результатів лікування включали:

- частоту виникнення бактеріологічної неефективності, рецидиву або клінічної неефективності, виявлені при спостереженні терміном до 24 міс після завершення лікування (як підтверджувальне дослідження);
- час культуральної конверсії мокротиння до негативного статусу протягом періоду лікування;
- визначення частки суб'єктів із культуральною конверсією мокротиння до негативного статусу на 4-му, 6-му, 8-му, 12-му, 16-му та 26-му або 39-му тижнях;
- дозування (фактичне) та ефективність лінезоліду;
- зміну симптомів ТБ від вихідних показників;
- зміну статусу пацієнта від вихідних показників;
- зміну маси тіла від вихідних показників.

До схеми лікування у дослідженні Nix-TB включали претоманід в дозі 200 мг один раз на добу, бедаквілін в дозі 400 мг один раз на добу протягом перших двох тижнів лікування (1–14-й дні), а потім – по 200 мг три рази на тиждень з подальшим застосуванням лінезоліду в дозі 1200 мг/добу (додаткову інформацію щодо дозування лінезоліду наведено у розділі 5.4 «Рекомендації щодо впровадження»). Особливістю дослідження Nix-TB було проведення мікробіологічного та клінічного моніторингу, а також спостереження щодо виникнення ускладнень.

Доказові дані для запитання PICO 10 було отримано з дослідження Nix-TB та включали інформацію про 108 пацієнтів. Загальна популяція дослідження становила 109 пацієнтів, але один пацієнт відкликав поінформовану згоду на участь у дослідженні; дані цієї особи було включено до результатів щодо безпечності, але виключено з результатів щодо ефективності лікування. Отримані дані порівнювали з додатковою вибіркою ІДП, до якої загалом увійшло 13 273 індивідуальні медичні карти пацієнтів з 55 різних досліджень або центрів у 38 країнах. Для проведення первинного аналізу до групи порівняння було включено ІДП, що отримували лікування за довгостроковими схемами (із середньою тривалістю лікування 21,0–25,5 місяця) із застосуванням як бедаквіліну, так і лінезоліду (пацієнти не отримували претоманід). До цієї групи порівняння увійшли дані 456 пацієнтів з Білорусі, Індії, Франції, Російської Федерації та Південно-Африканської Республіки, а також з одного дослідження, проведеного у групі країн[62]. Групи втручання та порівняння було відібрано із врахуванням характеристик ШЛС-

[62]Китай, Філіппіни, Республіка Корея, Російська Федерація, Таїланд.

ТБ, МЛС-ТБ, резистентності до фторхінолонів та ВІЛ-статусу, співставних за віком, статтю, результатами культурального дослідження на вихідному рівні, стадією захворювання (визначається за результатами мікроскопії мокротиння щодо наявності КСБ на вихідному рівні, результатами рентгенографії органів грудної клітки або наявністю двостороннього ураження легень, якщо результати мікроскопії мокротиння щодо наявності КСБ відсутні) та рівнем доходів країни (за методом World Bank Atlas). Результати лікування, використані для проведення аналізу, включали визначені дослідниками результати у групі втручання (тобто з дослідження Nix-TB) та результати, які здебільшого ґрунтувалися на визначеннях ВООЗ[63], у групі порівняння (тобто з ІДП). Для забезпечення належної порівнянності результатів лікування у цих двох групах було включено всі результати від початку лікування до 24 міс після початку лікування. Таким чином, у групі втручання ці результати отримували після завершення лікування, а у групі порівняння результати були обмежені завершенням терміну лікування (оскільки пацієнти в ІДП отримували довгострокову схему і після завершення лікування моніторинг не проводили). До інших трьох груп порівняння з ІДП було включено пацієнтів, що отримували довгострокові схеми лікування із вмістом бедаквіліну, схеми із вмістом лінезоліду або схеми без застосування бедаквіліну та лінезоліду. Початковий намір ГРН полягав у проведенні оцінювання схеми втручання щодо всіх трьох груп порівняння; однак під час обговорення група дійшла висновку, що судження повинні ґрунтуватися на групі порівняння, яка отримувала схему із застосуванням бедаквіліну та лінезоліду, оскільки ці пацієнти є найбільш співставними з пацієнтами, яким на сьогодні рекомендовано призначення довгострокових схем лікування із застосуванням лікарських засобів груп A, B та C. Проте пряме порівняння схеми BPaL з довгостроковим лікуванням із застосуванням пероральних препаратів у схемах, складених відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ (березень 2019 р.), було неможливим через початок призначення цих схем лише з середини 2019 р., що обумовило недоступність результатів лікування цих пацієнтів. При проведенні оцінювання якості доказових даних з використанням визначених критеріїв GRADEpro якість доказових даних було оцінено як дуже низьку.

Щодо запитання PICO 10, ГРН переглянула додаткові дані, зокрема проведено аналіз економічної ефективності, дослідження щодо прийнятності та ймовірності впровадження схеми BPaL, моделювання фармакокінетичних показників за допомогою розроблення фармакокінетичної токсикодинамічної моделі, доклінічні та ранні клінічні дані щодо претоманіду. Аналіз економічної ефективності, дослідження щодо прийнятності та дослідження з фармакокінетичного моделювання було проведено разом із дослідженням Nix-TB та профінансовано TB Alliance.

Цілі дослідження щодо економічної ефективності були подвійними:

• оцінити економічну ефективність при застосуванні нової схеми

[63]Ці результати лікування відповідають визначенням, наведеним у роботі Laserson K.F. та співавторів (2005) (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15971391/) або у публікації ВООЗ «Визначення та система звітування щодо туберкульозу» 2013 р. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1).

(BPaL) порівняно зі стандартним доглядом із визначеними витратами;
- оцінити максимальну вартість лікарських засобів, за якої впровадження схеми BPaL можна вважати економічно ефективним або можливим за певних умов.

Було проаналізовано дві групи пацієнтів – з ШЛС-ТБ та ШЛС-ТБ у поєднанні з МЛС-ТБ, які не пройшли курс лікування або мали непереносимість. За порівняльну схему було взято стандартну схему лікування у Грузії, на Філіппінах та у Південно-Африканській Республіці, де головним результатом стало поступове скорочення життя з інвалідністю (DALY). Було враховано цю перспективу для сфери охорони здоров'я.

Метою дослідження щодо прийнятності було оцінювання та ймовірність впровадження схеми BPaL з урахуванням прогностичних даних ключових зацікавлених сторін на основі ряду критеріїв, зокрема усвідомлюваних переваг та ризиків застосування BPaL, а також застосування довгострокових індивідуалізованих схем лікування та інших практичних вимог щодо впровадження. Це було комплексне багатонаціональне ретроспективне дослідження, проведене у 2018–2019 рр., серед представників зацікавлених сторін в Індонезії, Киргизстані та Нігерії. Свою думку висловили 188 учасників, до складу яких увійшли особи, що здійснюють догляд, представники зацікавлених сторін з різних програм (включаючи національні та міжнародні програми й групи захисту пацієнтів), а також представники державних та приватних лабораторій.

Додаткові доказові дані включали моделювання фармакокінетичних даних, засноване на розробці фармакокінетичної токсикодинамічної моделі для кількісного визначення взаємозв'язку між фармакокінетичними властивостями лінезоліду та токсичністю у межах 6-місячної схеми застосування BPaL. Було представлено змодельовані дані 88 пацієнтів, які отримували лінезолід у дослідженні Nix-TB. У цій групі пацієнтів відзначено сім смертельних наслідків. При проведенні цього аналізу було виключено дані 21 пацієнта з дослідження Nix-TB: 16 – через неповний анамнез дозування (тобто вони вже отримували лікування на момент проведення аналізу) та 5 – через неперевірений анамнез дозування.

Крім того, ГРН отримала незалежний короткий огляд доклінічних та ранніх клінічних даних щодо претоманіду. Цей огляд включав довідкову інформацію, доклінічні та клінічні дані ранньої фази застосування, в яких було детально описано безпечність та ефективність, включно з даними FDA – частину заяви на оригінальний новий лікарський засіб, використані для додаткової інформації.

Міркування ГРН. ГРН вважала бажаним ефектом успішність лікування, яка була вищою у групі втручання, ніж у групі порівняння, для всіх чотирьох оцінених результатів лікування. Загалом, при порівнянні ефективності лікування та незадовільних результатів або рецидиву, показник успішності лікування становив 97,0% у дослідженні Nix-TB та 91,7% – у групі

порівняння (тобто на 6 результатів успішності лікування на 100 пацієнтів більше). При порівнянні ефективності лікування та смертельних наслідків, показник успішності лікування становив 93,2% у дослідженні Nix-TB та 91,9% – у групі порівняння (було досягнуто ще один результат успішності лікування на 100 пацієнтів). При порівнянні ефективності лікування і незадовільних результатів, рецидиву чи смертельних наслідків та успішності лікування і поєднання усіх незадовільних результатів (тобто неефективність, рецидив або смертельний наслідок та втрата з подальшого спостереження) показник ефективності лікування в групах втручання та порівняння становив 90,5 та 84,8% відповідно (додаткові 6 результатів успішності лікування на 100 пацієнтів) і 88,9 та 82,2% відповідно (ще 2 результати успішності лікування на 100 пацієнтів). Виходячи з цих показників, при проведенні первинного аналізу було отримано ВШсВШ 3,3 для ефективності лікування (та комбінованого результату для незадовільних результатів та рецидиву; 95% ДІ: 0,8–13,7), 1,0 – для ефективності та смертельних наслідків (95% ДІ: 0,1–8,2), 1,8 – для ефективності та незадовільних результатів, рецидиву або смертельних наслідків (95% ДІ: 0,7–4,4) та 1,2 – для ефективності лікування та усіх незадовільних результатів (95% ДІ: 0,5–3,1) протягом середньої тривалості спостереження 24 міс (діапазон 21,0–25,5 місяця), коли застосування BPaL порівнювали із довгостроковими схемами, до складу яких входили бедаквілін та лінезолід. ГРН розглядала нижчий показник втрати для подальшого спостереження як бажаний ефект; частка пацієнтів, втрачених для подальшого спостереження, була нижчою у групі втручання (BPaL) (1,8%), ніж у групі порівняння (3,1%); проте група не знайшла цю різницю значною. Група також вважала скорочення тривалості лікування та менший вплив лікарських засобів бажаними ефектами втручання при лікуванні МЛС/Риф-ТБ, проте це не може бути повністю відображено у показниках втрати з подальшого спостереження. Не можливо було провести аналіз підгруп через невеликий обсяг вибірки.

Застосування схеми BPaL також було пов’язано з високим рівнем виникнення ускладнень через використання досліджуваних препаратів, що викликало певні занепокоєння серед членів ГРН. Із 109 пацієнтів у дослідженні Nix-TB 28 (25,7%) зазнали принаймні однієї серйозної побічної реакції. Було виявлено 1 (0,9%) смертельний наслідок, пов’язаний із гострим геморагічним панкреатитом, 29 (26,6%) інших серйозних побічних реакцій, зокрема із госпіталізацією, та 2 (1,8%) реакції, що призвели до постійного або значного зниження функції. Загалом у 53 (49%) пацієнтів відзначено виникнення принаймні одного ускладнення 3–4-го ступеня, пов’язаного із досліджуваними препаратами; з них було виявлено 25 випадків периферичної нейропатії (11 зазнали зворотного розвитку), 16 – підвищення рівня печінковою трансамінази (13 зазнали зворотного розвитку), 9 – гематологічні ускладнення (усі зазнали зворотного розвитку), 8 – підвищення показників ферментів підшлункової залози (7 зазнали зворотного розвитку) та 2 – неврит зорового нерву (усі зазнали зворотного розвитку). Це призвело до припинення застосування усіх трьох препаратів в одного пацієнта, а лінезоліду (початкова доза – 1200 мг/добу) – у 35 (32%) пацієнтів. Тільки 20 (18%) пацієнтів пройшли

повний курс лікування лінезолідом в дозуванні 1200 мг/добу. ГРН було обговорено складність порівняння виявлених побічних реакцій з іншими дослідженнями через вагомі відмінності щодо встановлення, оцінювання та повідомлення про їх виникнення. Проте у дослідженнях ІДП (де 90% пацієнтів отримували лінезолід в дозі ≤600 мг/добу) загальний показник припинення застосування лінезоліду становив 17,9%, тоді як в обсерваційному дослідженні Партнерської програми боротьби з ТБ (де всі пацієнти отримували лінезолід в дозі ≤600 мг/добу) цей показник становив 13,1%. В обох дослідженнях понад 80% пацієнтів отримували лінезолід у початковій дозі 600 мг/добу. У попередньому аналізі обсерваційного дослідження Партнерської програми боротьби з ТБ у 9 (0,8%) пацієнтів з 1094 відзначено виникнення побічних реакцій із смертельним наслідком, зокрема у 2 осіб – випадки раптової смерті з кардіологічних причин, що, можливо, було пов'язано із застосуванням лікарських засобів; ці два пацієнти отримували бедаквілін, клофазимін, капреоміцин та парааміносаліцилову кислоту, і в обох було відзначено наявність гіпокаліємії.

При проведенні незалежного огляду доклінічних та ранніх етапів клінічного дослідження було наголошено активності претоманіду проти бактерій у фазі реплікації та поза нею, яка залежить концентрації та дози. Було описано ознаки небезпеки, багато з яких спостерігали при дозах, вищих за ті, що використовуються у людей; проте ознаки небезпеки, включали гепатотоксичність (гіпертрофія гепатоцитів, підвищення рівня трансамінази та збільшення печінки, що відзначалипри застосуванні більш високих доз у гризунів та менших доз у мавп) та репродуктивну токсичність для самців, яку спостерігали на моделях тварин (мишах та мавпах), що залежали від терміну застосування та дози. У мавп ці спостереження могли бути зумовленими загальним зниженням показників здоров'я цих тварин; проте такі самі ознаки спостерігали і у гризунів, маючи певні доказові дані щодо незворотності цих процесів. На моделях мишей ці ефекти спостерігали при концентраціях, які можуть використовуватися і у людей, при цьому у самок також відзначено репродуктивну токсичність.

Додаткові дані щодо побічних реакцій, представлені ГРН, включали результати фармакокінетичного токсикодинамічного моделювання (Savic R., неопубліковані дані, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, листопад 2019 р.). Виходячи з цих даних, було зроблено висновок, що фармакокінетика лінезоліду нелінійна у пацієнтів з ШЛС-ТБ, а індивідуальні профілі концентрації лінезоліду та терміну застосування є найкращим предиктором токсичності. Вищі показники токсичності спостерігали при застосуванні більш високого загального добового дозування із визначенням порівнянних показників токсичності 2 рази/добу та 1 раз/добу. За результатами моделювання було виявлено, що анемію можна подолати шляхом проведення ретельного моніторингу щодо зміни показників гемоглобіну протягом перших 4 тижнів лікування (зокрема, при зниженні показників гемоглобіну на 10% від вихідного рівня слід зменшувати дозу лінезоліду; рівень гемоглобіну відновиться після зниження дози). Тромбоцитопенія не була критичною.

Дослідники рекомендували проводити ретельний моніторинг щодо периферичної нейропатії; за даними моделювання, периферична нейропатія у більшості пацієнтів була зворотною протягом 3 міс. ГРН була стурбована тим, що у двох дослідженнях було наведено різні дані щодо зворотності периферичної нейропатії (тобто, в одному дослідженні було виявлено, що вона здебільшого є зворотною, на відміну від результатів іншого дослідження).

ГРН ретельно розглянула бажані та небажані ефекти та їхній баланс, та відзначила дуже низьку якість доказових даних , а також визнала роботу з порівняння даних пацієнтів у групах втручання та порівняння (за точною відповідністю та порівняльного оцінювання результатів). Загалом ГРН зазначила високі показники ефективності лікування при застосуванні схеми BPaL у пацієнтів з ШЛС-ТБ у Південно-Африканській Республіці із виявленням додаткових позитивних результатів лікування порівняно до результатів пацієнтів, що отримували довгострокові схеми із застосуванням бедаквіліну та лінезоліду. Проте залишились певні занепокоєння щодо ймовірності виникнення та тяжкості побічних реакцій, можливості виникнення репродуктивної токсичності у доклінічних випробуваннях, обмежень у дизайні дослідження та дуже низької якості доказових даних. ГРН була стурбована тим, що дослідження Nix-TB складалося з однієї групи (без групи порівняння), до складу якої увійшли 109 учасників, загалом набрані з однієї країни (Південно-Африканська Республіка), із включенням групи пацієнтів з негативним результатом культурального дослідження на вихідному рівні та пацієнтів з лікуванням препаратами другого ряду різної тривалості в анамнезі перед тим, як почати застосування BPaL. ГРН погодилася, що це може обмежити узагальнення результатів дослідження для загального популяції в усіх регіонах.

ГРН була занепокоєна щодо можливості виникнення серйозних побічних реакцій, особливо пов’язаних із застосуванням лінезоліду, та потенційним ризиком використання претоманіду, пов’язаним із чоловічим безпліддям, що спостерігалося на моделях тварин (мишах та мавпах). Було наголошено на виникненні потенційних труднощів щодо моніторингу безпліддя у програмних умовах. Додаткові дослідження чоловічої сперми, рекомендовані FDA, проводитиме TB Alliance; проте дані цих досліджень були відсутні на момент засідання ГРН. ГРН зазначила, що безпліддя є вагомою проблемою, що зачіпає як пацієнтів, так і їхні сім’ї. Також слід враховувати, що на початку дослідження Nix-TB варіанти лікування пацієнтів з МЛС-ТБ та додатковою резистентністю до фторхінолонів були обмежені південно-африканським регіоном із супутнім високим рівнем смертності, що на той час означало можливість іншого сприйняття факту потенційного чоловічого безпліддя, ніж зараз. Отже, при оцінюванні балансу бажаних та небажаних ефектів не було винесено рішення ані на користь групи втручання, ані на користь групи порівняння.

Щодо оцінювання пацієнтами результатів дослідження, ГРН не було розглянуто жодних доказових даних, проте відзначено, що при оцінюванні

результатів пацієнтами можливим було б виникнення значної невизначеності чи мінливості судження. Фертильність стала питанням із найменшою кількістю зібраної інформації. ГРН вважає, що це питання ще більше ускладнить судження людей щодо оцінювання результатів. Було обговорено той факт, що існують й інші результати щодо безпеки (наприклад, інші побічні реакції, зокрема периферична нейропатія), які можуть варіювати, а також пацієнти можуть їх оцінювати по-різному. ГРН було розглянуто непрямі доказові дані окремого якісного дослідження, проведеного серед 16 пацієнтів з ЛС-ТБ у країнах з великим рівнем захворюваності (які висловили свою думку щодо запитання PICO 2, описаного у розділі 5.2). Метою дослідження було визначення найбільш прийнятної схеми лікування ЛС-ТБ з позиції пацієнта. За результатами цього дослідження, кращою схемою лікування МЛС/Риф-ТБ з позиції опитаних пацієнтів була короткострокова схема лікування без застосування ін'єкційних лікарських засобів, з незначними побічними реакціями щодо фізичного або психічного стану та невеликою добовою кількістю таблеток.

Під час розгляду економічної ефективності було визначено, що використання BPaL для лікування ШЛС-ТБ, ймовірно, заощадить кошти при запропонованій в умовах проведеного дослідження ціні (364 дол. ВША за курс лікування претоманідом). За даними дослідження, економія витрат залежить від вартості витратна ведення випадку та показників тягаря ШЛС-ТБ, що становить приблизно 4490 дол. ВША (без врахування витрат на АРТ) у Південно-Африканській Республіці, 4060 дол. ВША – у Грузії та 3860 дол. ВША – на Філіппінах. В умовах високого рівня поширеності ВІЛ та ТБ, зокрема у Південно-Африканській Республіці, майбутні витрати, пов'язані з програмою лікування ВІЛ (витрати на АРТ), зменшують показники очікуваної економії витрат до 1400 дол. ВША на одного пацієнта. Загалом, при застосуванні BPaL у більшій популяції (включно з випадками незадовільних результатів лікування МЛС/Риф-ТБ та пацієнтів з МЛС-ТБ із непереносимістю лікування) ГРН відзначила збільшення додаткової користі, враховуючи попередження смертельних наслідків, DALY та скорочення додаткових витрат. Дослідники дійшли висновку, що вплив застосування схеми BPaL на витрати та попередження DALY буде залежати від загальної ефективності НТП (наприклад, враховуючи показники втрати для подальшого спостереження або смертності). ГРН бзазначила, що витрати на харчування не включено до аналізу економічної ефективності, і їх потрібно враховувати при впровадженні лікування за схемою BPaL. Під час дослідження Nix-TB всі досліджувані препарати застосовували разом з їжею (через прийом бедаквіліну, який тепер буде основним препаратом у довгострокових схемах лікування МЛС/Риф-ТБ). ГРН зазначила, що аналіз економічної ефективності не стосувався інших представлених доказових даних; найголовніше, що небажані ефекти не розглядалися згідно із судженнями ГРН. Це зробило аналіз економічної ефективності інформативним, але не заснованим безпосередньо на доказових даних, які оцінювала ГРН.

Незважаючи на відсутність визначення жодних доказових даних щодо рівності, ГРН було зазначено, що очікуваним є підвищення рівня

справедливості надання медичних послуг, враховуючи можливість впровадження короткострокової схеми лікування, доступної для загальної популяції пацієнтів в усьому світі. У GDF визначили вартість претоманіду та повідомили, що сприятимуть доступності схеми BPaL для НТП, залежно від рекомендацій ГРН. Діти та вагітні жінки не відповідали критеріям відбору для дослідження Nix-TB, тому на сьогодні їх не вважають придатними для застосування схеми BPaL.

Показники прийнятності були вищими для схеми BPaL, ніж для довгострокових схем лікування МЛС-ТБ, за шістьома з семи визначених категорій прийнятності (починаючи від прихильності пацієнтів до моніторингу безпечності лікування), за винятком моніторингу щодо безпечності лікування, де різниця показників була незначною. Основними факторами прийнятності застосування схеми BPaL було скорочення тривалості лікування, відсутність ін'єкційних препаратів, зниження добової кількості таблеток, передбачувані вподобання пацієнтів та менший фінансовий тягар для пацієнтів, очікувані вищі показники ефективності лікування, зниження витрат системи охорони здоров'я, мінімальні додаткові вимоги до діагностичних процесів та зниження навантаження на лабораторії для проведення бактеріологічного моніторингу. Загалом ГРН передбачає ймовірну прийнятність втручання для ключових зацікавлених сторін. Проте були деякі занепокоєння щодо прийнятності втручання, враховуючи потенційну репродуктивну токсичність (що не обговорювалась з учасниками дослідження, оскільки на той час оцінювання цих результатів не було проведено дослідником) та групу порівняння, яку використовували в дослідженні Nix-TB (що відповідала тій самій групі порівняння, оцінювання якої було проведено ГРН). Таким чином, ГРН вважає, що дослідження щодо прийнятності є інформативним, але не ґрунтується безпосередньо на оцінюванні доказових даних.

Відповідно до загально високих показників прийнятності застосування схеми BPaL, ймовірність впровадження схеми BPaL для стандартизованого лікування пацієнтів у яких лікування ШЛС-ТБ та МЛС-ТБ було неефективним або осіб з МЛС-ТБ із непереносимістю лікування становила 88%; лише 1% із 166 учасників оцінив впровадження як «малоймовірне», а 11% – як можливе. Ймовірність впровадження схеми BPaL для пацієнтів з МЛС-ТБ із резистентністю до фторхінолонів становить 84% незалежно від додаткової резистентності до ін'єкційних засобів другого ряду. Це свідчить про впевненість опитаних осіб щодо можливості впровадження цієї схеми.

ГРН зазначила, що в майбутньому знадобиться проведення більшої кількості досліджень для повнішої узгодженості групи порівняння, враховуючи отримання менш суперечливих та більш якісних загальних доказових даних. ГРН також наголосила на необхідності перегляду чи оновлення поточної настанови ВООЗ з появою додаткових суттєвих даних щодо ефективності та безпечності застосування схеми BPaL. Тому, з огляду на розширення доказової бази щодо використання схеми BPaL, дослідникам та НТП рекомендовано зробити ці дані доступними для міжнародних фахівців сфери охорони здоров'я.

Неопубліковані дані. Після засідання ГРН TB Alliance надав ВООЗ додатковий звіт (неопублікований та конфіденційний на момент видання чинної настанови) щодо порівняння даних дослідження Nix-TB з когортою пацієнтів із ШЛС-ТБ, що отримували лікування на одній із ділянок дослідження. До групи порівняння увійшли 102 пацієнти з ШЛС-ТБ, які отримували лікування у Південно-Африканській Республіці з листопада 2013 р. по квітень 2016 р. Усі пацієнти групи порівняння мали лабораторно підтверджений ШЛС-ТБ з резистентністю до рифампіцину, ізоніазиду, офлоксацину та амікацину. Близько половини пацієнтів групи порівняння мали позитивний ВІЛ-статус (51,0%). Цей порівняльний аналіз було проведено аналітиком за контрактом з TB Alliance з використанням методики, що відрізнялася від методики, використаної при аналізуванні для рекомендацій ВООЗ щодо застосування схеми BPaL, наведеної в цій настанові, без надання ІДП. Незважаючи на неможливість перегляду цього звіту ГРН під час засідання у листопаді 2019 р. (оскільки він ще не був доступний на момент проведення засідання), його було розглянуто Керівною групою ВООЗ та ГРН наприкінці підготовки документу настанови. При проведенні порівняння у цьому звіті наведено вищі показники ефективності лікування при застосуванні схеми BPaL. Показник ефективності лікування у пацієнтів, що отримували лікування за схемою BPaL, становив 89,9% (98/109) та 66,7% (56/84) у пацієнтів, що отримували іншу схему лікування ШЛС-ТБ, до складу якої теж входив бедаквілін та лінезолід, з ВШсВШ 1,31 (95% ДІ: 1,11–1,55; p=0,0012). Детальні дані на підтримку цього порівняння разом із результатами операційних досліджень, проведених в інших умовах, можуть бути корисними при складанні рекомендацій щодо використання схеми BPaL у майбутньому.

Зауваження щодо підгруп

Діти. Дітей (віком 0–13 років) було виключено з дослідження Nix-TB; тому проведення аналізу для цієї підгрупи пацієнтів було неможливим. Дітям з легеневим МЛС/Риф-ТБ із додатковою резистентністю до фторхінолонів рекомендовано призначення таких самих довгострокових схем лікування, як і дорослим, враховуючи компоненти з краще встановленим профілем безпеки. На сьогодні бедаквілін рекомендовано застосовувати лише у дітей віком від 6 років[64]. Додаткові дані щодо використання схеми BPaL у дітей, що відповідають критеріям застосування, можуть бути корисними, і це може стати метою проведення ретельно спланованих майбутніх досліджень.

ЛЖВ. ЛЖВ становили половину пацієнтів, зареєстрованих у дослідженні Nix-TB; проте проведення будь-якого скоригованого стратифікованого аналізу для ЛЖВ було неможливим через невеликий обсяг вибірки.

ЛЖВ мали право взяти участь у дослідженні Nix-TB, якщо кількість клітин CD4 перевищувала 50 клітин/мм^3 та вони приймали затверджені до

[64]На підставі результатів РКД, проведеного виробником, FDA розширило дозвіл на використання бедаквіліну у дітей віком від 5 років. Проте ці дані ще не оцінено ВООЗ.

застосування антиретровірусні препарати[65]. При одночасному призначенні АМБП та антиретровірусних препаратів важливо враховувати взаємодію лікарських засобів, зокрема зазначену взаємодію між бедаквіліном та ефавіренцом. Ефавіренц також значно знижує вплив претоманіду, тому слід застосовувати альтернативний антиретровірусний препарат, якщо призначено претоманід або схему BPaL. Схеми, що включають зидовудин, слід застосовувати з особливою обережністю, оскільки зидовудин та лінезолід можуть призводити до виникнення периферичної нейропатії; також ці препарати мають перехресну токсичність, що призводить до виникнення мієлосупресії.

Жінки у період вагітності та грудного вигодовування. Таких жінок було виключено з дослідження Nix-TB; тому проведення аналізу щодо цієї підгрупи пацієнтів було неможливим. Для жінок у період вагітності та грудного вигодовування слід призначати індивідуалізоване довгострокове лікування, використовуючи препарати з краще встановленим профілем безпеки. У цьому випадку результати лікування та вагітності (включно з особливостями дітей першого року життя) та післяпологовий нагляд за вродженими вадами повинні бути задокументовані для надання інформації при формулюванні майбутніх рекомендацій щодо лікування МЛС-ТБ під час вагітності. Застосування бедаквіліну під час вагітності пов’язане зі зменшенням середньої маси тіла у дітей першого року життя при народженні порівняно з дітьми, матері яких не приймали бедаквілін; проте не відзначено критичних наслідків у дітей першого року життя при проведенні подальшого спостереження (*див.* розділ 5.3 «Обґрунтування та доказові дані»). При застосуванні схеми BPaL не рекомендовано годування грудьми.

Позалегеневий ТБ. Пацієнтів з позалегеневим ТБ було виключено з дослідження Nix-TB; тому проведення аналізу щодо цієї підгрупи пацієнтів було неможливим. Рекомендації ВООЗ щодо схем лікування МЛС-ТБ застосовують у пацієнтів з позалегеневим ТБ, зокрема у хворих на туберкульозний менінгіт. Існує недостатньо даних щодо проникнення бедаквіліну або претоманіду до ЦНС.

Пацієнти з дуже обмеженою кількістю варіантів лікування. Деякі пацієнти мають розширені профілі медикаментозної резистентності, що може ускладнити (або унеможливити) розроблення схеми на основі наявних рекомендацій ВООЗ. У таких ситуаціях життя пацієнта може бути під загрозою. Таким чином, в окремих пацієнтів, для яких неможливо розробити ефективну схему на основі наявних рекомендацій[66], можливим є виняткове застосування схеми BPaL із дотриманням етичних норм. У таких пацієнтів застосування BPaL повинно супроводжуватися індивідуальною поінформованою згодою, належним консультуванням щодо потенційних переваг та ризиків, активним моніторингом та запобіганням виникненню ускладнень. Пацієнтів також слід

[65]Затверджені схеми лікування із застосуванням антиретровірусних препаратів: 1) невірапін у комбінації з будь-якими нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ); 2) лопінавір/ритонавір у комбінації з будь-якими НІЗТ; 3) тенофовір/ламівудин/абакавір (при функції нирок у межах норми); 4) потрійна терапія НІЗТ, що включає зидовудин, ламівудин та абакавір (проте зазначено підвищений ризик виникнення токсичності щодо периферичних нервів при одночасному застосуванні зидовудину та лінезоліду); 5) ралтегравір у комбінації з НІЗТ.

[66]Зазвичай до цієї групи пацієнтів відносять осіб з широким профілем медикаментозної резистентності, які мають дуже обмежені варіанти лікування із застосуванням довгострокових схем.

попередити, що при проведенні досліджень на тваринах було відзначено репродуктивну токсичність, а потенційний вплив щодо чоловічої фертильності на сьогодні не було вивчено належним чином.

Рекомендації щодо впровадження

Враховуючи обмежену кількість доказових даних щодо використання BPaL та зазначені вище проблеми, членами ГРН було запропоновано застосовування цієї схеми лише в операційних дослідженнях. Члени ГРН зазначили, що незважаючи на перспективні показники ефективності лікування, отримані у дослідженні Nix-TB, цю схему лікування не можна розглядати для загального програмного впровадження до отримання додаткових доказових даних щодо ефективності та безпечності. Група наголосила на необхідності отримання цих даних при проведенні РКД, а також обсерваційних досліджень. Враховуючи умовний статус цієї рекомендації через необхідність проведення додаткових досліджень, важливим є дотримання певних стандартів та принципів для можливості застосування схеми BPaL. Крім того, ГРН наголосила на необхідності дотримання принципів належної клінічної практики в будь-якому операційному дослідженні, в якому використовують схему BPaL.

Відбір пацієнтів. Загалом, для відтворення показників ефективності лікування, отриманих у дослідженні Nix-TB, необхідно докласти всіх зусиль для проведення ретельного відбору пацієнтів за визначеними критеріями. Після зарахування цих осіб важливо також забезпечити підтримку пацієнтів, що забезпечення прихильності до лікування та проведення ретельного моніторингу щодо побічних реакцій, відповіді на лікування та виявлення медикаментозної резистентності. Як зазначено нижче, слід докласти максимальних зусиль для проведення ретельного відбору пацієнтів; отримання підписаної поінформованої згоди пацієнта; надання лікування в умовах проведення ретельного моніторингу; забезпечення активного фармаконагляду та належного нагляду щодо виникнення побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів із запобіганням виникненню ускладнень при взаємодії препаратів.

Проведення ретельного відбору пацієнтів. Використання схеми BPaL у жінок в період вагітності та грудного вигодовування, а також у дітей, не рекомендовано, проте у дослідженні Nix-TB дотримувались ще й інших критеріїв відбору. Хоча результати ТМЧ є важливим критерієм відбору пацієнтів для застосування схеми BPaL (описано нижче), важливо також враховувати наявність попереднього анамнезу лікування ТБ. Пацієнти відповідають критеріям відбору для застосування схеми BPaL, якщо вони не отримували бедаквілін або лінезолід протягом понад 2 тижнів, що було критерієм включення до дослідження Nix-TB. Враховуючи поточну рекомендацію ВООЗ щодо довгострокових схем лікування МЛС/Риф-ТБ, до складу яких входять бедаквілін та лінезолід як пріоритетні лікарські засоби групи А, деякі пацієнти, в яких раніше розпочали лікування МЛС/Риф-ТБ за довгостроковими схемами, можуть насправді не відповідати критеріям для

застосування схеми BPaL, якщо у них згодом розвинеться резистентність до фторхінолонів. Це додатково підтверджує попередні рекомендації ВООЗ щодо необхідності проведення ретельного відбору пацієнтів під час призначення довгострокових та короткострокових схем лікування МЛС/Риф-ТБ із забезпеченням належної підтримки пацієнта, та проведенням ретельного моніторингу і подальшого спостереження, включаючи моніторинг щодо невдачі лікування та рецидиву, а також проведенням моніторингу щодо виникнення медикаментозної резистентності з використанням ТМЧ за показаннями. Якщо під час лікування виникає підозра щодо резистентності, а проведення ТМЧ неможливе, штами слід зберегти та направити до супранаціональної референс-лабораторії ВООЗ для подальшого тестування. Кожен протокол операційного дослідження щодо використання BPaL у цих умовах повинен містити детальні критерії відбору.

Отримання підписаної поінформованої згоди пацієнта. Згоду слід отримати після надання детальних пояснень щодо нового складу схеми та характеристик претоманіду, включно з ризиками та перевагами застосування цієї схеми. Члени ГРН вважали, що поінформована згода не повинна надто обтяжувати пацієнтів; формулювання згоди повинно бути адаптованим, відповідати реальним місцевим умовам, упорядкованим та наданим місцевою мовою (мовами) для полегшення її розуміння пацієнтами; пацієнти повинні бути повністю поінформовані щодо схеми лікування, враховуючи, що вона також включає нову складову – претоманід. При підписанні поінформованої згоди пацієнти повинні:

- отримати достатню інформацію щодо потенційних ускладнень, включаючи зниження кількості клітин крові (наприклад, анемію, тромбоцитопенію та нейтропенію), гепатотоксичність, периферичну нейропатію та нейропатію зорового нерва ;
- бути попереджені, що при проведенні досліджень на тваринах спостерігали виникнення репродуктивної токсичності, а потенційний вплив щодо чоловічої фертильності тоді не було оцінено у достатньому обсязі;
- бути попереджені, що претоманід проникає у грудне молоко, а його безпечність для дітей (особливо першого року життя)недостатньо оцінено.

Інформацію щодо лікарського засобу наведено в інструкції до застосування претоманіду; її можна використовувати при наданні пацієнтам інформації щодо схеми BPaL.

Забезпечення лікування в умовах проведення ретельного моніторингу. Метою цього моніторингу є забезпечення оптимальної ефективності та безпечності застосування лікарських засобів, а також відстеження можливого набуття медикаментозної резистентності. Враховуючи, що схема є короткостроковою (тобто включає новий препарат – претоманід), а її використання можливе тільки в умовах досліджень, особливо важливим може бути проведення моніторингу клінічного прогресу після завершення лікування для забезпечення лікування без рецидивів. Врахування інших особливостей дизайну дослідження Nix-TB важливе для впровадження

цієї схеми в умовах операційних досліджень. У дослідженні Nix-TB усі лікарські засоби приймали разом з їжею, а досліджувані препарати контролювали згідно практик прийнятих в регіонах у складі заходів з підтримки пацієнтів. Попередження переривання терапії підвищує ймовірність ефективності лікування. Заходи щодо підтримки прихильності пацієнтів до лікування (наприклад, сприяння відвідуванню пацієнтами медичних закладів, візити медичного персоналу до місця проживання пацієнта або використання цифрових технологій для щоденного спілкування) можуть бути важливими для утримання пацієнтів у системі лікування, навіть якщо термін застосування схеми є порівняно короткостроковим. Рекомендації ВООЗ щодо лікування та догляду за пацієнтами з МЛС/Риф-ТБ наведено у розділі 5.8.

Забезпечення активного фармаконагляду та належного нагляду щодо виникнення побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів із запобіганням виникненню ускладнень при взаємодії препаратів. В межах НТП необхідно належним чином контролювати безпечність застосування лікарських засобів для забезпечення належного догляду за пацієнтами, повідомляючи відповідальний державний орган з питань безпеки застосування лікарських засобів про виникнення будь-яких побічних реакцій при використанні препаратів із наданням інформації до національних та міжнародних програм з ТБ.

Впровадження схеми BPaL в операційних досліджень означає, що:

- протокол дослідження було розроблено відповідними кваліфікованими та досвідченими дослідниками; цей протокол дослідження було подано до національної ради з питань етики чи іншого комітету з етичного врегулювання;
- встановлено попередньо визначені критерії відбору (враховуючи критерії, використані у дослідженні Nix-TB)[67];
- існує відповідний графік моніторингу та подання звітів щодо безпечності, включаючи аМБЛ – зазвичай контролюється радою з моніторингу даних щодо безпечності або подібним незалежним комітетом з управління дослідженнями;
- встановлено попередньо визначений графік клінічного та мікробіологічного моніторингу, включаючи подальше спостереження після завершення лікування;
- отримано індивідуальну поінформовану згоду пацієнта;
- надано послуги з догляду за пацієнтом;
- використовується стандартизована звітність та документування, зокрема щодо ускладнень.

Рекомендовано перегляд протоколів лікування незалежною групою експертів з лікування та надання медичних послуг (наприклад, державної консультативної групи з МЛС-ТБ).

[67]Протокол дослідження Nix-TB доступний за посиланням: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799.

ТМЧ. Впровадження ТМЧ є важливим аспектом, що потребує покращення у багатьох країнах, враховуючи розширення застосування бедаквіліну і лінезоліду (навіть у довгострокових схемах лікування МЛС/Риф-ТБ) та включення нових лікарських засобів (наприклад, претоманіду) до схем лікування МЛС-ТБ. ТМЧ на вихідному рівні підтвердить можливість застосування схеми BPaL; отже, впровадження та розширення послуг з ТМЧ є важливим міркуванням щодо впровадження.

У пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ[68] для проведення початкового тестування щодо виявлення резистентності до фторхінолонів може бути використаний MTBDR*sl* замість культурального дослідження та ТМЧ за методом фенотипування (умовна рекомендація; якість доказових даних для прямого тестування мокротиння від низької до середньої). В умовах недоступності лабораторного проведення ТМЧ для виявлення резистентності до фторхінолонів буде важко провести операційне дослідження із застосуванням схеми BPaL. Якщо доступне тестування на чутливість до бедаквіліну або лінезоліду, вкрай бажано проводити його також і на вихідному рівні та за відсутності культуральної конверсії під час лікування; проте проведення такого тестування не повинно бути необхідною умовою для початку лікування. ТМЧ щодо претоманіду ще недоступний.

На сьогодні загалом існує обмежена можливість щодо проведення ТМЧ для бедаквіліну та лінезоліду; враховуючи, що ці лікарські засоби та схеми лікування, що містять ці препарати, набувають більш широкого застосування, необхідним є посилення лабораторних можливостей у цій галузі. Державні та референс-лабораторії повинні мати реактиви для проведення ТМЧ; вони потребуватимуть даних щодо розподілу мінімальної інгібіторної концентрації усіх відомих штамів *M. tuberculosis*. Якщо виявлено резистентність до будь-яких компонентів схеми BPaL, слід розпочати лікування МЛС-ТБ за довгостроковою схемою. Мережа супранаціональних референс-лабораторій доступна для надання підтримки державним референс-лабораторіям з діагностики ТБ щодо проведення якісного ТМЧ. У 2017 р. на технічній нараді ВООЗ було встановлено критичні концентрації ТМЧ для фторхінолонів, бедаквіліну, деламаніду, клофазиміну та лінезоліду. Зараз розробляють методи тестування на чутливість до претоманіду.

Дозування лінезоліду. Доза лінезоліду, використана у дослідженні Nix-TB, становила 1200 мг/добу. Спочатку всі учасники дослідження отримували лінезолід в дозі 600 мг два рази на добу, оскільки це була затверджена доза, яку застосовували для лікування бактеріальних інфекцій протягом 28 днів на момент початку дослідження. Проте у травні 2018 р. протокол було змінено на дозування 1200 мг один раз добу. За протоколом, зниження дози до

[68]МЛС/Риф-ТБ зазвичай підтверджують за допомогою швидких молекулярних тестів, що виявляють резистентність до рифампіцину та *M. tuberculosis*. За поточними рекомендаціями ВООЗ, слід використовувати Xpert MTB/RIF, а не звичайну мікроскопію мокротиння, культуральне дослідження та ТМЧ, при проведенні первинного діагностичного тестування у дорослих з підозрою на МЛС-ТБ або ТБ, пов'язаний з ВІЛ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Слід використовувати Xpert MTB/RIF, а не звичайну мікроскопію мокротиння, культуральне дослідження та ТМЧ, при проведенні первинного діагностичного тестування у дітей з підозрою на МЛС-ТБ або ТБ, пов'язаний з ВІЛ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Нещодавно ВООЗ було підтверджено високу діагностичну точність швидких молекулярно-діагностичних тестів, таких як Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra та TrueNat.

600 мг/добу із подальшим зниженням до 300 мг/добу або тимчасовим припиненням застосування лінезоліду було дозволено протягом наступних 35 днів за виникнення будь-яких відомих побічних реакцій внаслідок прийому лінезоліду (мієлосупресії, периферичної нейропатії та нейропатії зорового нерву). Якщо застосування лінезоліду остаточно припинено через токсичність, пацієнти можуть продовжувати отримувати бедаквілін та претоманід за умови, що вони отримували дозу 1200 мг/добу протягом принаймні 4 тижнів поспіль, мають негативний результат мікроскопії мокротиння, мають підтверджену клінічним моніторингом відповідь на лікування та знаходяться на подальшому спостереженні. Під час дослідження Nix-TB пропущені дози прийому лінезоліду не відстежували і модифікацію дозування бедаквіліну та претоманіду не допускали. Загалом 18 (17,3%) пацієнтів дослідження Nix-TB пройшли повний курс лікування лінезолідом у дозі 1200 мг, 38 (36,5%) – завершили лікування із дозою 600 мг, 16 (15,4%) – завершили лікування із дозою 300 мг, а 32 (30,7%) – припинили застосування лінезоліду достроково через ускладнення. Досвід дослідження Nix-TB дозволяє стверджувати, що під час лікування може знадобитись змінювання дозування лінезоліду внаслідок виникнення побічних реакцій, наголошуючи на важливості проведення ретельного моніторингу та спостереження за пацієнтами із використанням аМБЛ. Зараз тривають додаткові дослідження, зокрема дослідження ZeNix (TB Alliance), для визначення оптимального дозування та тривалості застосування лінезоліду при лікуванні ЛС-ТБ; проте результати цих досліджень ще не доступні.

Наразі схему BPaL досліджували як стандартизований курс лікування. Модифікація схеми шляхом ранньої відміни або заміни будь-якого з компонентів схеми може призвести до незадовільних результатів лікування. В інструкції щодо застосування претоманіду зазначено, що у разі припинення прийому бедаквіліну або претоманіду, усю схему BPaL також слід припинити. Якщо застосування лінезоліду припинено протягом перших 4 тижнів лікування, прийом бедаквіліну та претоманіду також слід припинити. Якщо прийом лінезоліду припинено після перших 4 тижнів лікування, клініцисти повинні продовжувати застосування бедаквіліну та претоманіду відповідно до протоколу дослідження Nix-TB. У дослідженні Nix-TB пацієнти повинні були пройти 6-місячну схему (тобто 26 тижнів призначених доз) протягом принаймні 8 міс; пацієнти, в яких лікування було продовжено, повинні були пройти 9-місячну схему (тобто 39 тижнів призначених доз) протягом принаймні 12 міс. У пацієнтів, в яких результат культурального дослідження залишився позитивним або позитивний статус було поновлено між 4-м та 6-м місяцями, а клінічні дані свідчили про триваючий туберкульозний процес, лікування було подовжено до 9 міс.

Моніторинг та оцінювання

У пацієнтів, що отримують BPaL (або короткострокову схему лікування МЛС/Риф-ТБ), необхідно провести оцінювання на вихідному рівні, а потім проводити моніторинг впродовж лікування, використовуючи графіки відповідних клінічних та лабораторних досліджень. Відповідно до інструкції

щодо застосування претоманіду, оцінювання на вихідному рівні перед призначенням схеми BPaL включає визначення симптомів та ознак захворювання печінки (наприклад, загальна втомлюваність, анорексія, нудота, жовтяниця, темний колір сечі, болісні відчуття в області печінки та наявність гепатомегалії), проведення лабораторних досліджень для визначення показників АЛТ, АСТ, лужної фосфатази та білірубіну, проведення загального дослідження крові, визначення показників калію, кальцію та магнію у сироватці крові (які слід скоригувати, якщо вони поза межами норми). Також до початку лікування клініцисти повинні отримати результати ЕКГ. Оцінювання на вихідному рівні у дослідженні Nix-TB було більш широким, ніж наведене вище; після проведення ретельного клінічного оцінювання на вихідному рівні проводили щотижневий моніторинг до 20-го тижня, а потім – раз на 4–6 тижнів залежно від тривалості лікування (протягом 6 або 9 міс).

Враховуючи, що схема BPaL є новою, а її застосування можливе лише в умовах операційних дослідження, важливо також проводити спостереження за пацієнтами після завершення лікування для виявлення можливого рецидиву. У дослідженні Nix-TB моніторинг після завершення лікування проводили щомісяця протягом 1–3 міс, надалі – кожні 3 міс. Спостереження після завершення лікування тривало протягом 24 міс; проте на момент проведення аналізу даних приблизно у половини пацієнтів було проведено моніторинг протягом цього періоду. За даними аналізу даних дослідження Nix-TB, у 3 (2,8% від загальної кількості) пацієнтів було відзначено незадовільні результати лікування або виникнення рецидиву з урахуванням періоду спостереження після завершення лікування.

Для будь-якого протоколу операційного дослідження із застосуванням схеми BPaL необхідно розробити детальний графік моніторингу від вихідного рівня до подальшого спостереження, включаючи завершення лікування, із стандартизованою реєстрацією випадків ускладнень. Графік щодо проведення моніторингу заплановано представити у наступному практичному посібнику з ТБ. Необхідним є застосування переліку заходів ВООЗ щодо впровадження аМБЛ для забезпечення відповідних втручань, прийнятного рівня моніторингу та негайного реагування у разі виникнення ускладнень поряд із проведенням моніторингу щодо результатів лікування, включаючи раннє виявлення неефективності лікування. Додаткові доказові дані щодо ускладнень будуть важливими при формуванні доказової бази стосовно безпечності застосування схеми BPaL у різних умовах.

Моніторинг змін дозування та тривалості застосування лінезоліду (за потреби) також буде корисним при збиранні майбутньої доказової бази щодо розширення використання схеми BPaL та переносимості лінезоліду у складі цієї схеми.

Коментар Робочої Групи:

Станом на 01.11.2021 р., лікувальний засіб з міжнародною непатентованою назвою претоманід (Pa) в Україні не зареєстровано – реєстрація на етапі

перемовин з виробником. Відповідно до чинного законодавства препарат має бути зареєстрований на момент поставки у країну.

Наразі в Україні доступ пацієнтів до лікування за схемою BPal є обмеженим; застосування цієї схеми є можливим лише в межах операційного дослідження на базі Національного інституту пульмонології та фтизіатрії.

З 2022 р. заплановано програмне розширення операційного дослідження BPal на регіональному рівні.

5.5. Моніторинг відповіді пацієнта на лікування МЛС-ТБ з використанням культурального дослідження

Рекомендація

5.22. У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ на довгострокових схемах для моніторингу відповіді на лікування рекомендовано проведення культурального дослідження на додачу до мікроскопії мокротиння *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*. Бажано повторювати культуральне дослідження мокротиння щомісяця.

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація цього розділу стосується наведеного нижче запитання PICO.

Запитання PICO 11 *(МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.)*
Чи підвищить рівень виявлення відсутності відповіді на лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які проходили курс лікування із застосуванням довгострокових або короткострокових схем, складених відповідно до настанов ВООЗ, проведення моніторингу з використанням культурального дослідження щомісяця на додачу до мікроскопії мокротиння?

За даними попередніх досліджень, проведення культурального дослідження щомісяця є оптимальною стратегією для найбільш раннього виявлення відсутності відповіді на лікування, що й було умовно рекомендовано ВООЗ у 2011 р. як пріоритетний підхід. Очікується, що результати аналізу доказових даних щодо цього питання свідчитимуть на користь подовження дії чинної рекомендації ВООЗ від 2011 р. З того часу відбулися значні зміни у методах лікування МЛС-ТБ, зокрема було впроваджено більш широке застосування фторхінолонів останнього покоління, бедаквіліну та лінезоліду, відзначено тенденцію до використання тривалішої ІФ та впроваджено короткострокові схеми, що може вплинути на швидкість і тривалість культуральної конверсії у фазі продовження, коли це запитання PICO стає найбільш актуальним.

Досягнення стійкої бактеріологічної конверсії з динамікою від позитивної до негативної широко використовується для оцінювання відповіді на лікування як при медикаментозно-чутливому ТБ, так і ЛС-ТБ.

Культуральне дослідження є більш чутливим тестом для бактеріологічного підтвердження ТБ, ніж пряма мікроскопія мокротиння та інші дослідження біологічних зразків. Культуральне дослідження також допомагає при проведенні ТМЧ за методом фенотипування, що є критично важливим під час діагностики ТБ. Проте виконання культуральних досліджень потребує значної логістики та оснащених належним чином лабораторій для обмеження ризику перехресного забруднення, забезпечення належного росту бактерій та відповідності іншим стандартам якості. Крім вимог щодо ресурсів, проведення культурального дослідження потребує певного часу – очікування результатів може тривати тижні або місяці, що істотно контрастує з відносно швидким отриманням результатів прямої мікроскопії (проте мікроскопія не може підтвердити життєздатність мікобактерій). Хоча за допомогою молекулярних технік зараз можна провести швидке та надійне діагностування, вони не можуть замінити культуральне дослідження або мікроскопію при проведенні моніторингу бактеріологічного статусу під час лікування.

Доказові дані, використані для дослідження додаткової цінності культуральних досліджень порівняно із застосуванням лише мікроскопії мокротиння, а також визначення оптимальної частоти моніторингу, було отримано з додаткової вибірки ІДП з Південно-Африканської Республікиі, наданих ВООЗ для оновлення 2018 р. Загалом до цієї вибірки було включено дані 26 522 пацієнтів. З них 22 760 медичних карт було виключено з наступних причин: 11 236 – смертельні наслідки або втрата з подальшого спостереження; 698 – успішний результат, але тривалість лікування становила менше 17,5 місяця; 1357 – наявність у записах менше шести зразків бакпосіву; 1632 – відсутність записів про культуральне дослідження на вихідному рівні; 2502 – наявність негативних результатів базових культуральних досліджень; 2920 – негативний результат мікроскопії мокротиння на вихідному рівні або відсутність записів щодо проведення цього дослідження; 2415 – недостатня кількість даних мікроскопії мокротиння для порівняння з даними культурального дослідження. Отже, для відповіді на запитання PICO 11 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.) залишилися ІДП 3762 пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ (з них 1,8% були дітьми віком до 15 років), що отримували лікування МЛС-ТБ між 2010 та 2015 рр. із застосуванням довгострокових схем та мали результати мікроскопічних і культуральних досліджень, які проводили щомісяця протягом лікування. Приблизно 60% з цих пацієнтів мали позитивний ВІЛ-статус. Аналіз зосереджувався на визначенні, чи є необхідним проведення культурального дослідження щомісяця порівняно з мікроскопією мокротиння щомісяця або культуральним дослідженням кожні два місяці, щоб не пропустити неефективність лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. Також було обговорено ризики невдачі лікування у пацієнтів, що не мають культуральної конверсії через 6 міс лікування або пізніше (*див.* розділ 5.5 «Рекомендації щодо впровадження» і таблицю 5.5). За цими даними неможливо визначити результат при набутті (посиленні) додаткової медикаментозної резистентності та оцінити, чи частота проведення культурального дослідження/мікроскопії мокротиння мала ідентичний вплив на невдачу лікування МЛС-ТБ у пацієнтів на короткостроковій схемі протягом 9–12 міс, як передбачено у запитанні

PICO 11 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.). При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як умовну.

Коментар Робочої Групи:

У випадку відсутності відповіді на лікування та збереження у пацієнта бактеріовиділення за результатами культурального дослідження на 6-му місяці лікування та/або за неможливості призначення курсу АМБТ із включенням не менше 4 ефективних АМБП Робоча Група рекомендує прийняття рішення про припинення лікування. Рішення про припинення лікування МЛС-ТБ/пре-ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ та переведення пацієнта до паліативного нагляду, особливо – на фоні погіршення клінічних показників пацієнта (втрати маси тіла і прогресування дихальної недостатності). Таке рішення приймається лікарським консиліумом за умови, що всі можливі заходи з корекції лікування або досягнення прихильності хворого було застосовано, а інших додаткових ресурсів (зокрема хірургічного втручання) для вилікування хворого не існує.

Лікування МЛС-ТБ/пре-ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ припиняють лише у тих випадках, коли вичерпано всі можливості АМБТ, а продовження лікування призводить до погіршення якості життя пацієнта, ризику розширення медикаментозної резистентності, що збільшує ймовірність інфікування оточуючих осіб невиліковними формами ТБ.

Паліативна медична допомога не запобігає смертельному наслідку і спрямована на підвищення якості життя пацієнта з ТБ.

Пацієнту, який становить епідемічну небезпеку для оточуючих його людей, необхідно забезпечити паліативне лікування із дотриманням заходів інфекційного контролю.

Основними принципами паліативної медичної допомоги є створення для пацієнта психологічно комфортних умов життя (у стаціонарних умовах, вдома), надання духовної підтримки та симптоматичної медичної допомоги. При організації паліативної медичної допомоги вдома необхідно забезпечити регулярне відвідування пацієнта для надання необхідної медичної допомоги та здійснення контролю за дотриманням заходів інфекційного контролю.

Паліативне лікування складається з наступних заходів:

- знеболювання та зменшення симптомів захворювання (парацетамол або кодеїн з парацетамолом полегшують помірний біль, зменшують кашель);
- лікування дихальної недостатності: оксигенотерапія;
- гігієнічні процедури (гігієна порожнини рота, купання і догляд за волоссям, своєчасне гоління, підстригання нігтів тощо);
- харчування: часте, маленькими порціями;
- симптоматичне лікування нудоти;
- регулярні медичні візити у разі організації паліативної медичної

допомоги вдома (рекомендована частота відвідувань: не рідше одного разу на тиждень для середнього медичного персоналу та не рідше одного разу на місяць для лікуючого лікаря);
- продовження прийому патогенетичних препаратів; у хворих з депресією застосовують лікарські засоби відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я;
- госпіталізація, догляд в умовах хоспісу/профільного стаціонару або вдома за умови належної організації інфекційного контролю.

Перебування пацієнтів в умовах хоспісу/профільного стаціонару або стаціонару має переваги над домашнім доглядом через більш доступну медичну допомогу (догляд, лікувальна фізкультура, масаж, кваліфікована профілактика пролежнів, м'язових контрактур тощо).

У разі виникнення гострої супутньої патології пацієнту надають швидку (екстрену та невідкладну) медичну допомогу, зокрема спеціалізовану та високоспеціалізовану.

Рекомендована частота обстеження пацієнтів при наданні паліативної медичної допомоги:
- мікроскопія мокротиння – не є регулярним дослідженням, але може бути призначена за рекомендацією лікарського консиліуму;
- культуральне дослідження мокротиння на МБТ – не є регулярним дослідженням, але може бути призначене за рекомендацією лікарського консиліуму;
- ТМЧ – не є регулярним дослідженням, але може бути призначений за рекомендацією лікарського консиліуму;
- рентгенологічне обстеження – один раз на рік, частіше – за призначенням лікаря;
- визначення показників маси тіла, проведення загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові – за показаннями.

Незалежно від місця надання паліативної медичної допомоги (у стаціонарних умовах, вдома), пацієнта і членів його сім'ї необхідно забезпечити психологічною та соціальною підтримкою. Ефективна підтримка наприкінці життя включає залучення психологів, соціальних працівників, членів громадських організацій, релігійних громад тощо.

Джерело: Огляд паліативної допомоги з особливою увагою до 18 країн із високим пріоритетом з туберкульозу, 2020 р., ВООЗ, 2021 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339460/9789289055413-eng.pdf)

При проведенні метааналізу ІДП було порівняно: 1) ефективність цих двох методів щодо чутливості/специфічності; 2) частоту проведення культурального дослідження щомісяця та кожні два місяці із визначенням мінімальної частоти тестування, необхідної для попередження затримок

початку лікування. Метою було порівняння двох видів тестування у контексті прогнозу невдачі лікування або виникнення рецидиву.

Було відзначено, що культуральне дослідження, яке проводили щомісяця, мало вищу чутливість, ніж мікроскопія мокротиння, яку теж проводили щомісяця (0,93 проти 0,51), проте дещо нижчу специфічність (0,97 проти 0,99). Так само, при порівнянні культуральних досліджень, що проводили щомісяця та кожні два місяці, у першому випадку чутливість була набагато вищою (0,93 проти 0,73), проте специфічність – дещо нижчою (0,97 проти 0,98). При проведенні культуральних досліджень щомісяця було відзначено підвищення кількості виявлених випадків з позитивним бактеріологічним результатом на 13 осіб з кожних 1000 пацієнтів та скорочення кількості випадків з хибнонегативним результатом на 13 осіб з кожних 1000 пацієнтів порівняно до проведення тільки мікроскопії мокротиння. Натомість, за прогностичними даними, проведення культурального дослідження щомісяця призведе до скорочення на 17 випадків з кожних 1000 негативних та підвищення на 17 випадків з кожних 1000 хибнопозитивних результатів невдачі лікування, тобто лікування може бути продовжене у випадку отримання хибнопозитивного або пропущеного негативного результату. Додаткова незручність для пацієнта та програми вважається незначною, оскільки взяття мокротиння та багатьох інших біологічних зразків зазвичай є неінвазивною та загальноприйнятою практикою у багатьох програмах. В умовах проведення тестування щомісяця отримання єдиного хибнопозитивного результату навряд чи завдасть шкоди пацієнту, оскільки рішення щодо лікування зазвичай приймають на підставі двох послідовних позитивних результатів (щоб відзначити продовження позитивного ефекту лікування або виявити реверсію), а вплив одного нетипового тесту триватиме лише до повторення тесту через місяць.

Приблизні ризики неефективності лікування істотно зростали із кожним додатковим місяцем без бактеріологічної конверсії – від 3,6 на кінець 1-го місяця до 45 на 8-му місяці при використанні культурального дослідження (таблиця 5.5). Проте, якщо моніторинг проводять або за допомогою мікроскопії мокротиння, або культурального дослідження, неможливо чітко виявити порогове значення, при якому ризик невдачі лікування зростає настільки, що може бути надійним маркером неефективності схеми. Визначення клініцистом моменту, коли виникає необхідність заміни схеми лікування, має покладатися на його бажання мінімізувати ризик невдачі і, зокрема, мінімізувати ризик продовження застосування неефективної схеми.

Таблиця 5.5. Приблизні співвідношення шансів (95% ДІ) неефективності лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ без культуральної конверсії до кінця послідовних місяців лікування порівняно з пацієнтами із конверсією, наведене за методом тестування; метааналіз ІДП для запитання PICO 11 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.) (Південно-Африканська Республікаа, n=3762)

Приблизні співвідношення шансів відповідно до	Місяць							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Культурального дослідження	3,6	4,1	5,2	7,4	10,3	16,4	24,7	44,5
	(2,11; 5,97)	(2,76; 6,09)	(3,55, 7,55)	(5,00; 10,8)	(6,88; 15,38)	(10,72; 25)	(15,53; 39,20)	(26,53; 74,46)
Мікроскопії мокротиння	1,9	2,7	3,2	4,2	6,8	10,4	16,5	28,9
	(1,27; 2,73)	(1,82; 3,88)	(2,11, 4,73)	(2,69; 6,48)	(4,19; 10,97)	(6,00; 17,92)	(9,15; 29,77)	(14,87; 56,14)

При оцінюванні точності тестування було відзначено помірну достовірність, тому ГРН прийняла рішення, що за звичайних умов культуральне дослідження є більш чутливим методом визначення позитивного бактеріального статусу, ніж мікроскопія мокротиння. Наведені результати можуть варіюватися в окремих пацієнтів або в популяції з профілем, що істотно відрізняється від наявного в аналізі, наприклад, в умовах низької поширеності ВІЛ, у дітей, у пацієнтів з позалегеневими формами захворювання або в осіб, що проходили лікування МЛС-ТБ із застосуванням короткострокових схем. 3762 пацієнти, яких було включено до аналізу, мали дуже схожі клінічні характеристики до 22 760 виключених осіб, хоча в них було відзначено нижчу ймовірність коінфекції ВІЛ, попереднього лікування або резистентності до препаратів другого ряду. Проте показник невдачі лікування у включених до аналізу осіб становив лише 3%, тоді як у виключених з аналізу – 12,7%.

Зауваження щодо підгруп

Рекомендації стосуються будь-яких довгострокових схем незалежно від кількості використаних препаратів груп А, В або С, а також незалежно від наявності ін’єкційної (інтенсивної) фази лікування. ГРН вважає, що наведені висновки можуть стосуватися й інших ключових підгруп пацієнтів.

Пацієнти віком до 15 років з МЛС/Риф-ТБ складали менше 2% у метааналізі ІДП, проведеного для запитання PICO 11 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.). Діти молодшого віку зазвичай не можуть спонтанно виділити достатню кількість мокротиння для проведення бактеріологічного дослідження (зазвичай у багатьох з них визначають негативний результат за мікроскопією мокротиння). У таких пацієнтів культуральне дослідження може бути більш чутливим засобом виявлення життєздатних МБТ, навіть якщо у мокротинні або в інших зразках наявною є незначна їх кількість – нижче порогової чутливості прямої мікроскопії. При цьому у дітей, що не можуть відхаркувати, можна брати шлункові аспірати або індуковане мокротиння, проте повторення таких тестів щомісяця може бути неприйнятним.

Позалегеневе захворювання зазвичай є олігобацилярним, тому біологічні зразки можуть не містити МБТ або містити незначну їх кількість. В таких ситуаціях при проведенні культурального дослідження існує більша

ймовірність виявлення захворювання, незважаючи на певні складнощі, пов'язані з відбором зразків. Пряму мікроскопію мокротиння все одно слід проводити, оскільки вона може надати позитивний результат набагато швидше, ніж культуральне дослідження.

ВІЛ-негативні особи з ТБ зазвичай мають більш високу кількість бактерій у мокротинні, тому вищою є вірогідність виявлення МБТ при проведенні мікроскопії мокротиння. В таких ситуаціях різниця чутливості мікроскопії та культурального дослідження буде менш вираженою, оскільки менша кількість пацієнтів матиме підпороговий вміст бактерій. Проте попередні дослідження із вибіркою даних з різних регіонів, в яких показник позитивного ВІЛ-статусу був низьким, ще у 2011 р. стали підґрунтям для визначення рекомендацій ВООЗ щодо одночасного застосування мікроскопії та культурального дослідження, бажано щомісяця.

Пацієнти, що отримують короткострокову схему лікування МЛС-ТБ, мають скорочену тривалість ІФ та загального лікування. Вони отримують 7 препаратів на початковій фазі і, якщо відповідають критеріям включення/виключення, зазвичай мають більш сприятливий прогноз, ніж інші пацієнти з МЛС-ТБ. Таким чином, пацієнти на короткострокових схемах лікування МЛС-ТБ можуть потребувати проведення менш частого моніторингу із застосуванням культурального дослідження або ж зовсім не потребувати проведення цього дослідження. Хоча поточний аналіз не включав пацієнтів на короткострокових схемах лікування, ГРН рекомендувала під час впровадження програми з лікування ТБ із застосуванням цієї схеми частіше проводити культуральне дослідження, особливо після завершення ІФ лікування, для бактеріологічного підтвердження ефективності лікування в тих пацієнтів, у яких терапію було завершено без ознак невдачі лікування. Будь-які ознаки рецидиву після припинення лікування також слід виявляти за допомогою проведення мікроскопії мокротиння, культурального дослідження та ТМЧ.

Рекомендації щодо впровадження

Для забезпечення належної лабораторної діагностики ТБ необхідною умовою є взяття якісних зразків мокротиння. Крім того, в лабораторіях має бути достатньо місця для забезпечення якості, безпечності та ефективності надання послуг клієнтам, які проходять тестування, із дотриманням норм безпеки для лабораторного персоналу, пацієнтів та відвідувачів. Деякі країни мають певні труднощі, пов'язані із впровадженням та забезпеченням належної якості культурального дослідження мокротиння, що впливає на дану рекомендацію, оскільки вона передбачає доступ до лабораторій для проведення культурального дослідження щодо ТБ. Мікроскопія мокротиння та культуральне дослідження також залежать від якості зразка мокротиння, тому необхідною умовою для отримання валідного результату культурального дослідження є взяття зразків належної якості із дотриманням стандартів щодо підтримки життєздатності МБТ під час їх транспортування до лабораторії.

При лікуванні пацієнтів з МЛС-ТБ у програмних умовах лікар зазвичай покладається не лише на результати бактеріологічних тестів, а й враховує певні маркери відповіді на лікування або прогресування захворювання, зокрема загальний стан пацієнта, поступове підвищення показників маси тіла, динаміку проявів захворювання, показники дослідження крові та результати візуального обстеження (наприклад, рентгенографії грудної клітки). Потенційне використання дослідження Xpert MTB/RIF при проведенні моніторингу щодо відповіді на лікування ще не визначено.

Більш часте проведення культурального дослідження потребуватиме наявності належних ресурсів як для лабораторій, що проводять тестування, так і для пацієнтів, яким, можливо, доведеться частіше відвідувати медичні заклади та оплачувати тестування. Врахування цінностей і вподобань пацієнта є важливими умовою забезпечення більш прийнятного та пацієнт-орієнтованого надання медичних послуг. Розширення моніторингу не слід впроваджувати за рахунок перенавантаження лабораторій або порушення рівності доступу до медичних послуг шляхом запозичення ресурсів з інших важливих компонентів програми.

Моніторинг та оцінювання

Результати культурального дослідження та мікроскопії мокротиння пацієнтів, що проходять лікування МЛС-ТБ, необхідно заносити до реєстру лікування АМБТ другого ряду, а також до відповідних лабораторних реєстрів. Іноді такі реєстри можуть бути складовою електронної лабораторної або інформаційної системи для пацієнтів, що істотно полегшує доступ до даних кількох користувачів у реальному часі, а також може сприяти обмеженню виникнення помилок. Для керівників програм з лікування ТБ важливим є оцінювання записів у реєстрі лікування АМБТ другого ряду щодо повноти дослідження як культури, так і мікроскопії мокротиння, виявлення будь-яких розбіжностей між двома методами та визначення цілісності рішення щодо зміни схеми або визначення результату (наприклад, чи достатньою є кількість негативних результатів культуральних досліджень, щоб результат лікування класифікувати як «одужання»?). Занесення до інформаційних систем для пацієнтів таких індикаторів ефективності, як показники контамінації, час оброблення та кількість культуральних досліджень без отримання належного результату тестування, допоможе покращити якість надання медичних послуг. У випадку отримання повторного позитивного результату культурального дослідження важливим є проведення повторного тестування щодо медикаментозної чутливості або резистентності.

Коментар Робочої Групи:

Робоча Група рекомендує наступний графік моніторингу ефективності лікування випадків МЛС/Риф-ТБ та преШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ.

ІФ (для сКРЛ 4-6 місяців; для індивідуалізованих схем, що містять ін'єкційні АМБП 6-7 місяців)			ПФ (для сКРЛ 5 місяців; для індивідуалізованих схем – до 18-20 місяців загального курсу)		
Мікроскопія мокротиння (щомісяця)	Культуральне дослідження на рідкому поживному середовищі (щомісяця)	ТМЧ на рідкому поживному середовищі (при МБТ+ методом посіву через 3 (4) місяці застосування АМБП)	Мікроскопія мокротиння (щомісяця)	Культуральне дослідження на щільному поживному середовищі (щомісяця)	ТМЧ (при виділені КСБ та МБТ необхідно провести ТМЧ на рідкому поживному середовищі
Примітка. Для пацієнтів, які отримують лікування за мКРЛ або BPaL, моніторинг ефективності лікування та ТМЧ проводять відповідно до протоколу операційного дослідження.					

5.6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, що отримують антимікобактеріальне лікування за схемами другого ряду

Рекомендація

5.23. Призначення АРТ рекомендовано якомога раніше (протягом перших восьми тижнів) після початку АМБТ всім пацієнтам з ВІЛ та ЛС-ТБ, які потребують АМБП другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4.
(Наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація цього розділу стосується одного запитання PICO.

Запитання PICO 12 (ЛС-ТБ, 2011 р.)

Чи застосування препаратів із перехресною токсичністю та потенційно адитивним ефектом у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та ЛС-ТБ, що отримують АРТ, призведе до одужання або інших результатів лікування порівняно до уникнення застосування таких препаратів[69]?

[69]Результати лікування, розглянуті для цього запитання, охоплювали наступне: 1) одужання (невдача лікування); 2) своєчасний початок відповідного лікування; 3) попередження набуття або посилення медикаментозної резистентності; 4) виживаність (смертність від ТБ); 5) період ремісії після завершення курсу лікування; тривале одужання (рецидив); 6) надання послуг з підтримки прихильності до лікування (відмова чи переривання лікування через відсутність прихильності); 7) охоплення популяції або доступ до відповідного лікування ЛС-ТБ; 8) проведення мікроскопії мокротиння або культурального дослідження під час лікування; 9) прискорене виявлення медикаментозної резистентності; 10) уникнення непотрібного лікування МЛС-ТБ; 11) охоплення популяції або доступ до діагностики ЛС-

Для оцінювання результатів лікування пацієнтів було переглянуто доказові дані 10 досліджень із спільним застосуванням АМБП другого ряду та антиретровірусних препаратів. Жодні дані не надходили з РКД. Були доступними ІДП 217 пацієнтів з ЛС-ТБ, з яких 127 отримували АРТ. Рівень якості доказових даних в окремих обсерваційних дослідженнях варіював від низького до дуже низького.

Огляд результатів

Існують доказові дані низької якості щодо інших результатів, які було визначено як критичні або важливі для прийняття рішень (наприклад, серйозні побічні реакції при застосуванні препаратів другого ряду для лікування ЛС-ТБ, частота конверсії мокротиння при проведенні мікроскопії або культурального дослідження, взаємодія антиретровірусних препаратів та АМБП, відмова від лікування). Наявні дані не дозволяють оцінити ряд інших важливих результатів, а саме – уникнення набуття додаткової медикаментозної резистентності, запобігання передачі ТБ, підтримання безрецидивного одужання, встановлення оптимальної тривалості лікування МЛС-ТБ, уникнення зайвого лікування МЛС-ТБ, скорочення витрат та покращення доступу до отримання відповідних послуг з лікування та підтримки.

Переваги

Наполеглива рекомендація щодо призначення АРТ базується частково на непрямих доказових даних її застосування у пацієнтів з активною формою ТБ, які свідчать про значний корисний ефект та дуже високий показник смертності, коли АРТ не надається, особливо у пацієнтів з вираженою імуносупресією (кількість клітин CD4<50 клітин/мм^3). За відсутності інших специфічних даних у пацієнтів з ЛС-ТБ, що отримують АМБП другого ряду, рішення про початок АРТ не має відрізнятися від підходу до лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів із лікарсько-чутливим ТБ. Таким чином, АРТ слід починати незалежно від кількості клітин CD4 якомога скоріше, в ідеалі – на другому тижні, але не пізніше восьмого тижня після початку АМБТ. Проте пацієнти з позитивним ВІЛ-статусом та тяжкою імуносупресією (наприклад, кількість клітин CD4<50 клітин/мм^3), хворі на ТБ, повинні отримати АРТ протягом перших двох тижнів від початку лікування ТБ.

Ризики

Успішне впровадження цієї рекомендації буде залежати від наявності більшої кількості працівників, які пройшли спеціальну підготовку щодо догляду за пацієнтами з ВІЛ/ЛС-ТБ та взаємодії препаратів. Ймовірно знадобиться значне підвищення рівня доступу пацієнтів до лікування, доступності самого лікування та надання додаткової підтримки для забезпечення прихильності. Потреба у підвищенні рівня інтеграції послуг щодо лікування ВІЛ і ТБ для ефективного ведення пацієнтів та своєчасного виявлення ускладнень протягом лікування потребуватиме більшого обсягу

ТБ; 12) запобігання або припинення передачі ЛС-ТБ іншим людям, зокрема іншим пацієнтам та медпрацівникам; 13) визначення найкоротшої можливої тривалості лікування; 14) уникнення побічних реакцій та ускладнень при застосуванні АМБП; 15) витрати для пацієнта, зокрема прямі витрати на медичну допомогу та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 16) подолання ознак та симптомів ТБ; здатність продовжувати звичайну життєдіяльність; 17) взаємодія АМБП з іншими лікарськими засобами; 18) витрати для програми контролю ТБ.

ресурсів. Для зручності користувача до публікації цієї настанови додається таблиця побічних реакцій, що можуть виникнути внаслідок взаємодії антиретровірусних препаратів та АМБП. Оновлена інформація щодо взаємодії антиретровірусних препаратів та АМБП доступна онлайн.

Цінності та вподобання

Високу цінність мають такі результати, як запобігання передчасної смертності та передачі ТБ, а нижчу цінність – ресурси, необхідні для забезпечення доступності АРТ для всіх пацієнтів з коінфекцією МЛС-ТБ/ВІЛ.

Коментар Робочої Групи:

Відповідно до Консолідованих настанов ВООЗ з профілактики, тестування, лікування, надання послуг та моніторингу ВІЛ-інфекції: рекомендації щодо підходів до громадського здоров'я (липень 2021р.) щодо профілактики ВІЛ-інфекції, діагностики дітей першого року життя початку АРТ та моніторингу (https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593) АРТ призначають всім ЛЖВ з ТБ незалежно від кількості клітин CD4 протягом перших двох тижнів від початку лікування ТБ.

В Україні призначити АРТ може лікар будь-якого фаху за умови проходження відповідної професійної підготовки згідно з Порядком встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції, затвердженого наказом МОЗ України від 10.07.2013 №585 та зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 25 липня 2013 р. за №1254/23786 (із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України від 17.08.2020 №1903).

Призначення АРТ у конкретних клінічних умовах (у дорослих, вагітних, дітей та новонароджених з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ) проводять відповідно до галузевого стандарту у сфері охорони здоров’я.

Профілактичне лікування із застосуванням ко-тримоксазолу (сульфаметоксазол+триметоприм) в дозі 960 мг/добу один раз на добу проводять в усіх хворих на ТБ/ВІЛ незалежно від кількості клітин CD4.

5.7. Хірургічне втручання у пацієнтів з МЛС-ТБ

Рекомендація

5.24. У пацієнтів з Риф-ТБ або МЛС-ТБ вибіркову часткову резекцію легені (лобектомію або клиноподібну резекцію) можна проводити одночасно із застосовуванням рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація цього розділу стосується одного запитання PICO.

Запитання PICO 13 (ЛС-ТБ, 2016 р.)

Чи призведе до одужання або інших результатів застосування двох втручань (затримка початку лікування та планове хірургічне втручання) при лікуванні пацієнтів з МЛС-ТБ[70]?

Хірургічне втручання застосовували для лікування пацієнтів з ТБ ще до появи хіміотерапії. У багатьох країнах воно залишається одним із варіантів лікування ТБ. Враховуючи певні труднощі при виборі належних схем лікування МЛС/Риф-ТБ та ризику виникнення загрозливих для життя ускладнень, було проведено переоцінювання ролі торакальної хірургії щодо скорочення кількості легеневої тканини при стійкій патології, зниження рівня бактеріального навантаження і таким чином покращення прогнозу. Для цього було проведено метааналіз ІДП із врахуванням ефективності різних видів планового хірургічного втручання як додаткового заходу до комбінованої терапії МЛС-ТБ, а також систематичний огляд і метааналіз на рівні дослідження. Демографічні, клінічні, бактеріологічні, хірургічні дані та результати лікування пацієнтів з МЛС-ТБ було отримано з 26 когортних досліджень із використанням ІДП дорослих. Підсумки аналізу, зведені у таблицях GRADE, складалися з трьох верств, в яких порівнювали ефективність лікування (наприклад, одужання та завершення лікування) із різними комбінаціями незадовільних результатів лікування, виникненням рецидиву, смертельними наслідками та випадками втрати пацієнта з подальшого спостереження. Два набори таких даних були підготовлені для: 1) часткової резекції легень; 2) пневмонектомії. При оцінюванні якості доказових даних, проведеного з використанням визначених критеріїв, внесених до програми GRADEpro, її було визначено як дуже низьку та низьку залежно від оцінюваного результату та типу дослідження.

За даними метааналізу на рівні дослідження, в якому було розглянуто всі види хірургічного втручання, відзначено статистично значуще покращення показників одужання та отримання успішних результатів лікування у пацієнтів, в яких проводили хірургічне втручання. Проте, при порівнянні ІДП дорослих, в яких проводили часткову резекцію легені та більш радикальну пневмонектомію, з пацієнтами, в яких не проводили хірургічного втручання, було відзначено статистично значущі вищі показники ефективності лікування в осіб з проведеною частковою резекцією легені. У пацієнтів, в яких проводили пневмонектомію, не відзначено кращих результатів лікування порівняно з особами, в яких не проводили хірургічного втручання. Відзначено кращий прогноз за умови проведення часткової резекції легені після отримання культуральної конверсії. Цей ефект не відзначено у пацієнтів, які пройшли пневмонектомію. Проте існує декілька суттєвих зауважень щодо отриманих даних. Можливим є виникнення систематичної похибки, оскільки хірургічне втручання проводили тільки в тих пацієнтів, що відповідали критеріям відбору для проведення хірургічного втручання. За даними аналізу ІДП дорослих, в жодного пацієнта з коінфекцією ВІЛ не проводили резекцію легені. Таким чином, було не можливо провести оцінювання ефекту

[70]Результати включають: 1) одужання/лікування завершено; 2) культуральну конверсію через 6 міс; 3) неефективність лікування; 4) рецидив; 5) виживання (або смертельний наслідок); 6) побічні реакції (ступінь тяжкості, тип, клас органів); 7) прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності).

хірургічного втручання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з МЛС-ТБ. Показники смертності істотно не відрізнялися у прооперованих пацієнтів та осіб, що отримували лише медикаментозне лікування. Проте результати можуть бути необ'єктивними, оскільки ризик смертності міг бути набагато вищим серед пацієнтів, яким було призначене хірургічне втручання, але вони не були прооперовані.

Зауваження щодо підгруп

Очікується, що відносні переваги хірургічного втручання істотно залежатимуть від охоплених лікуванням популяційних підгруп. За даними проведеного аналізу, не виявлено чіткої диференціації за типами пацієнтів, які найкраще підходять до подібного втручання, та не визначено, проведення якого саме типу втручання мало б найбільшу користь. У середньостатистичного пацієнта, якого вважають придатним для хірургічного втручання, очікуваним є помірний ефект. У прооперованих пацієнтів з ШЛС-ТБ шанси на успіх були статистично значно нижчими порівняно з іншими пацієнтами (ВШсВШ 0,4; 95% ДІ: 0,2–0,9). Ймовірно, у цих даних є похибка, враховуючи, що прооперовані пацієнти повинні були мати додаткові фактори ризику отримання незадовільного результату лікування, які неможливо було врахувати.

Рекомендації щодо впровадження

Часткову резекцію легені у пацієнтів з МЛС-ТБ слід розглядати лише за наявності належних умов для проведення хірургічного втручання кваліфікованими та досвідченими хірургами після ретельного відбору кандидатів.

Моніторинг та оцінювання

За аналізом ІДП, у випадках проведення хірургічного втручання показники смертності істотно не відрізнялись у прооперованих пацієнтів та осіб, що отримували лише медикаментозне лікування. Для проведення виваженого аналізу кількість даних щодо виникнення загальних ускладнень, хірургічних ускладнень або тривалих наслідків, деякі з яких можуть бути фатальними, була недостатньою. Незважаючи на невідомий обсяг післяопраційних ускладнень, ГРН було прийнято рішення, що загалом хірургічне втручання має більше переваг.

Коментар Робочої Групи:

Робоча група рекомендує застосовувати оперативне втручання для отримання матеріалу для гістологічного дослідження у складних випадках диференційної діагностики ТБ та інших захворювань.

Показання до хірургічної діагностики в осіб із симптомами ТБ:

1) дисемінація невизначеної етіології;
2) округла тінь у легені;
3) плеврит невизначеної етіології;
4) лімфаденопатія внутрішньогрудних лімфатичних вузлів невизначеної етіології.

За індивідуальними показаннями хірургічне втручання у поєднанні з відповідною до- та післяопераційною АМБТ дозволяє підвищити рівень ефективності лікування легеневих форм ТБ та ЛС-ТБ. Система хірургічної допомоги хворим на ТБ в Україні дає змогу широко застосовувати всі види оперативних втручань при ТБ органів дихання, рекомендовані у настанові ВООЗ 2014 р. (The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB; (http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2014/the-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-tb-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-tb).

Види операцій при ТБ органів дихання, із застосуванням торакотомії, відеоторакоскопічної та відеоасистованої хірургії, що застосовують в Україні:

1) резекція легені різного обсягу:
   - клиноподібна резекція;
   - сегментектомія;
   - лобектомія і білобектомія;
   - комбінована резекція (лобектомія у поєднанні з економною резекцією);
   - пневмонектомія або плевропневмонектомія;
   - резекція легені із корекцією обсягу гемітораксу;
2) екстраплевральна торакопластика;
3) екстраплевральний пневмоліз;
4) плевректомія і декортикація легені;
5) операції на бронхах:
   - оклюзія;
   - резекція;
   - бронхопластика;
   - обробка кукси;
6) торакоцентез;
7) торакостомія;
8) штучний пневмоторакс і пневмоперитонеум.

5.8. Надання допомоги та підтримки пацієнтам з МЛС/Риф-ТБ

Рекомендації

5.25. Для пацієнтів, які отримують лікування ТБ, слід проводити просвітницькі заходи та консультування щодо захворювання й формування прихильності до лікування.
(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

5.26. Рекомендовано запропонувати комплекс втручань з формування прихильності до лікування[71] пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, разом з вибором варіанту проведення терапії[72].
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

5.27. Рекомендовано запропонувати один чи декілька з наступних заходів щодо формування прихильності до лікування (додаткових та не взаємовиключних) пацієнтам, які проходять курс лікування ТБ, або надавачам медичних послуг:

а) відстеження[73] та/або цифровий моніторинг прийому лікарських засобів[74] *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*;
б) матеріальна допомога[75] пацієнту *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)*;
в) психологічна підтримка[76] пацієнта *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*;
г) навчання персоналу[77] *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*.

5.28. Пацієнтам, що отримують лікування ТБ, можна запропонувати такі варіанти нагляду за лікуванням:

а) DOT на рівні громади або за місцем проживання, на відміну від DOT у закладі охорони здоров'я або лікування без нагляду *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)*;
б) DOT під наглядом надавачів медичних послуг без медичної освіти, які пройшли відповідне навчання, або медичних працівників, на відміну від DOT під наглядом членів родини або лікування без нагляду *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*;
в) VOT може замінити DOT у разі доступності технологій відеозв'язку і можливості належним чином організувати та забезпечити все необхідне для цього нагляду надавачам медичних послуг та пацієнтам *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

[71]Втручання щодо підвищення рівня прихильності до лікування включають надання соціальної підтримки, зокрема матеріальної допомоги (наприклад, забезпечення продуктами харчування, надання фінансової допомоги або покриття транспортних витрат), психологічної підтримки, здійснення нагляду (візити до місця проживання пацієнта або залучення цифрових технологій, наприклад, SMS-повідомлення або телефонні дзвінки), проведення моніторингу прийому препаратів та навчання персоналу. Втручання слід вибирати, виходячи з оцінювання індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавачів медичних послуг та умов впровадження.
[72]Варіанти нагляду за лікуванням включають DOT, нещоденне DOT, VOT або лікування без нагляду.
[73]Відстеження означає спілкування з пацієнтом, включаючи SMS-повідомлення, телефонні дзвінки (голосові повідомлення) або візити за місцем проживання пацієнта.
[74]Контроль за прийомом препаратів може здійснюватися за допомогою цифрового приладу, що вимірює час між відкриванням боксу з лікарськими засобами та може мати функцію голосового нагадування або надсилання SMS для нагадування пацієнту про необхідність прийому препаратів, а також записувати час відкривання контейнеру для таблеток.
[75]Матеріальною допомогою можуть бути продовольча або фінансова підтримка: харчування, кошики з їжею, харчові добавки, продовольчі купони, пільговий проїзд, грошова допомога, житлові пільги або фінансова винагорода. Така підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їх опікунів на доступ до медичного обслуговування та має на меті пом'якшити наслідки втрати доходу у зв'язку із захворюванням.
[76]Психологічна підтримка може включати психологічні консультації або групи взаємодопомоги.
[77]Навчання персоналу може здійснюватися через навчання формуванню прихильності, включно зі схемами або візуальними пам'ятками, навчальними засобами та інструментами підтримки прийняття рішень.

5.29. Пацієнти з МЛС-ТБ мають проходити лікування переважно амбулаторно, а не за моделями, що здебільшого передбачають госпіталізацію.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

5.30. Рекомендовано впровадження децентралізованої моделі лікування пацієнтів з МЛС-ТБ, на відміну від централізованої.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендації цього розділу стосуються трьох запитань PICO.

Запитання PICO 14 (ЛЧ-ТБ, 2017 р.)
Чи сприятиме підвищення прихильності до лікування отриманню наведених нижче результатів у пацієнтів з ТБ[78]?

Запитання PICO 15 (ЛС-ТБ, 2011 р.)
Чи проведення амбулаторної терапії, порівняно зі стаціонарним лікуванням, призведе до наведених нижче результатів у пацієнтів з МЛС-ТБ[79]?

Запитання PICO 16 (ЛЧ-ТБ, 2017 р.)
Чи надання децентралізованих послуг з лікування та догляду у пацієнтів з МЛС-ТБ призведе до наведених нижче результатів[80]?

Коментар Робочої Групи:
Питання DOT, VOT та підтримки пацієнтів детально розглянуті у Розділі 4 цієї настанови.

Амбулаторне лікування. Результати моделей догляду при МЛС-ТБ, що переважно базувалися на досвіді амбулаторного лікування, було порівняно із

[78]Результати включають: 1) прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності); 2) результати традиційного лікування ТБ: одужання або завершення курсу лікування, невдача лікування, рецидив, виживання/смертність; 3) побічні реакції внаслідок прийому АМБП (ступінь тяжкості, тип, клас органів); 4) вартість для пацієнта, зокрема прямі медичні витрати та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 5) вартість для системи охорони здоров'я.

[79]Результати включають: 1) одужання (невдача лікування); 2) своєчасний початок відповідного лікування; 3) попередження набуття або посилення медикаментозної резистентності; 4) виживаність (смертність від ТБ); 5) період ремісії після завершення курсу лікування; тривале одужання (рецидив); 6) надання послуг з підтримки прихильності до лікування (відмова чи переривання лікування через відсутність прихильності); 7) охоплення популяції або доступ до відповідного лікування ЛС-ТБ; 8) проведення мікроскопії мокротиння або культурального дослідження під час лікування; 9) прискорене виявлення медикаментозної резистентності; 10) уникнення непотрібного лікування МЛС-ТБ; 11) охоплення популяції або доступ до діагностики ЛС-ТБ; 12) запобігання або припинення передачі ЛС-ТБ іншим людям, зокрема іншим пацієнтам та медпрацівникам; 13) визначення найкоротшої можливої тривалості лікування; 14) уникнення побічних реакцій та ускладнень при застосуванні АМБП; 15) витрати для пацієнта, зокрема прямі витрати на медичну допомогу та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 16) подолання ознак та симптомів ТБ; здатність продовжувати звичайну життєдіяльність; 17) взаємодія АМБП з іншими лікарськими засобами; 18) витрати для програми контролю ТБ.

[80]Результати включають: 1) прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності); 2) результати традиційного лікування ТБ: одужання або завершення курсу лікування, невдача лікування, рецидив, виживання/смертність; 3) побічні реакції внаслідок прийому АМБП (ступінь тяжкості, тип, клас органів); 4) набуття (посилення) медикаментозної резистентності; 5) вартість для пацієнта, зокрема прямі медичні витрати та інші витрати (на транспорт, втрата заробітку через непрацездатність); 6) вартість для системи охорони здоров'я.

лікуванням в умовах стаціонару. Дані для порівняння було отримано з дослідження щодо економічної ефективності, проведеного у чотирьох країнах: Естонії та Російській Федерації (Томська область), Перу та Філіппінах. Дизайн цих обсерваційних досліджень не дозволив напряму порівняти результати між моделями надання допомоги. Враховуючи, що жодне з цих досліджень не було РКД, якість доказових даних визначено як дуже низьку. На основі аналізу даних з цих чотирьох країн було визначено моделі економічної ефективності для всіх можливих країн-членів ВООЗ.

Особливу увагу було приділено збереженню ресурсів, а також попередженню смертності та передачі МЛС-ТБ внаслідок затримки, пов'язаної з діагностикою та стаціонарним лікуванням. Необхідною є наявність резервних ресурсів для ведення пацієнтів, що потребують стаціонарного лікування. Це може знадобитись для лікування певних груп пацієнтів з особливим ризиком, зокрема дітей під час ІФ, які потребують постійного нагляду протягом певного періоду лікування.

Децентралізована допомога. З розширенням впровадження Xpert MTB/RIF все більше пацієнтів проходять діагностику та отримують лікування МЛС-ТБ. Надання послуг з лікування та догляду у децентралізованих лікувальних закладах є практичним підходом до розширення масштабів надання допомоги пацієнтам, що потребують лікування МЛС-ТБ. Було проведено систематичний огляд для порівняння децентралізованого і централізованого підходів до лікування та догляду у пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим МЛС-ТБ та виявлення доказових даних щодо можливого ризику зниження якості лікування та догляду при застосуванні децентралізованого підходу. Було проаналізовано дані РКД та обсерваційних досліджень, які здебільшого було проведено у країнах з низьким та середнім рівнем доходів. За даними проведеного огляду, підтверджено рекомендації попередньої настанови щодо переваг амбулаторного лікування над лікуванням у стаціонарі для пацієнтів з МЛС-ТБ, але доказові дані стосувалися лише порівняння результатів лікування пацієнтів у лікарнях та за їх межами. В огляді децентралізований догляд було визначено як послуги, що надають у місцевій громаді, де проживає пацієнт, у неспеціалізованих або периферійних лікувальних закладах із залученням медичних працівників громад або медсестер, лікарів різних спеціальностей, волонтерів або осіб з громади, що надають підтримку у лікуванні. Якість доказових даних була дуже низькою або низькою, залежно від оцінюваного результату та типу дослідження.

Послуги з підтримки надавали у місцевому закладі, за місцем проживання або на робочому місці пацієнта. Крім ін'єкцій під час ІФ, до послуг з лікування та допомоги долучали DOT та надання підтримки пацієнту. У цій групі коротку фазу госпіталізації, тривалість якої становила менше одного місяця, застосовували при необхідності призначення ІФ лікування або у разі виникнення ускладнень лікування. Централізована допомога була визначено як лікування у стаціонарі, коли догляд здійснювали лише у спеціалізованих закладах або спеціалістами з лікування ЛС-ТБ протягом усієї

тривалості ІФ лікування або до моменту визначення культуральної конверсії мокротиння. Після цього пацієнти могли отримувати децентралізовану допомогу. Централізовану допомогу зазвичай надавали лікарі або медсестри спеціалізованих закладів, вона також могла включати надання послуг у централізованих амбулаторних закладах (амбулаторно-поліклінічні заклади, розташовані у централізованій лікарні або поруч із нею). За даними аналізу, відзначено вищі показники ефективності лікування та скорочення кількості випадків втрати з подальшого спостереження при наданні послуг з лікування та догляду у децентралізованих умовах, ніж у централізованих. Показники ризику виникнення смертельних наслідків та невдачі лікування мінімально відрізнялись у пацієнтів, що отримували децентралізовану та централізовану допомогу.

Дані щодо побічних реакцій, прихильності до лікування, набуття медикаментозної резистентності та загальних витрат були обмеженими. До переглянутих досліджень було включено як ВІЛ-негативних, так і ВІЛ-позитивних осіб, проте у цих дослідженнях не розподіляли пацієнтів відповідно до ВІЛ-статусу. Було проведено дискусію щодо якості цих даних. ГРН висловила певні занепокоєння, що медичні працівники могли для надання послуг централізованого догляду обирати таких пацієнтів, які, на їхню думку, могли мати гірший прогноз. В жодному з досліджень не проводили контроль щодо ризику виникнення такої систематичної похибки.

Зауваження щодо підгруп

Проведення лікування. Оглянуті доказові дані не дозволяють зробити висновки щодо переваг DOT порівняно з лікуванням без нагляду та навпаки у пацієнтів з ТБ, проте під час аналізу підгрупи ЛЖВ з ТБ було відзначено чіткі переваги застосування DOT, враховуючи значне покращення результатів лікування. Вірогідно, що застосування DOT не пов’язане з перевагами для усіх пацієнтів, але, ймовірно, таке лікування матиме більше переваг у певних підгрупах пацієнтів з ТБ. Окрім ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ, інші фактори або групи пацієнтів, в яких застосування DOT могло б з більшою або меншою вірогідністю вплинути на формування прихильності до лікування, в цьому систематичному огляді не розглядали.

Децентралізована допомога. Децентралізована допомога може не підходити пацієнтам з ТБ у тяжкомку стані, з надзвичайно інфекційно небезпечними формами захворювання, тяжкими супутніми захворюваннями або особам з низьким рівнем прихильності до лікування. Заходи щодо забезпечення безпеки при лікуванні пацієнтів з МЛС-ТБ, особливо із застосуванням схем, що містять нові лікарські засоби, мають бути впроваджені також і в амбулаторних умовах. Наведені рекомендації щодо децентралізованої допомоги не мають бути перешкодою для госпіталізації, якщо у ній виникає потреба. До проведеного огляду не було включено пацієнтів, що потребували хірургічного втручання.

Рекомендації щодо впровадження

Втручання щодо підвищення рівня прихильності до лікування.

Амбулаторне лікування. При проведенні моделювання було отримано значну варіабельність витрат. Вартість DALY, яку визначали в амбулаторній моделі в одних умовах, інколи була вищою, ніж витрати на DALY, визначені у стаціонарній моделі в інших умовах. Проте відзначений показник витрат на DALY був нижчим в амбулаторних умовах, ніж у стаціонарних, в переважної більшості (принаймні 90%) випадків, для яких було проведено аналіз економічної ефективності. Варіабельність економічної ефективності залежала від місцевого контексту, що обумовлює широкий діапазон показників вартості загальних медичних послуг та інших немедикаментозних витрат. Незважаючи на обмеженість наявних даних, не було виявлено жодних доказових даних, що суперечили б наведеній рекомендації та свідчили б про вищу ефективність застосування моделі лікування та догляду в умовах стаціонару.

Загальну економічну ефективність догляду за пацієнтами, що отримують лікування МЛС-ТБ, можливо покращити за допомогою впровадження амбулаторної моделі. До переваг слід віднести зменшення обсягу необхідних ресурсів і отримання принаймні таких самих, як і у стаціонарних моделях, показників попередження смертельних наслідків серед первинних та вторинних випадків. Отримані результати базуються на проведенні амбулаторного лікування в умовах клініки (пацієнти відвідують лікувальний заклад); за деяких обставин, амбулаторне лікування за місцем проживання (що надається працівником з громади) може допомогти у покращенні показників економічної ефективності. Прогрес щодо скорочення передачі ТБ можна очікувати тільки за наявності належних заходів інфекційного контролю як у місцях проживання пацієнтів, так і в клініці. Потенційний ризик передачі захворювання можна мінімізувати шляхом скорочення або виключення, за можливості, лікування у стаціонарних умовах, зменшення кількості візитів до амбулаторно-поліклінічного закладу, уникнення переповнених кабінетів та очікування у коридорах, а також за рахунок пріоритизації підходів до лікування ТБ у громаді. Схему, яку використовували в одному з досліджень щодо амбулаторного догляду, було складено ще за часів, коли комбінації лікувальних препаратів ще не були оптимізовані, тому досягнуті результати, ймовірно, поступалися тим, які можна отримати із застосуванням сучасних схем. Госпіталізація пацієнтів, які цього не потребують, також може мати важливі соціальні та психологічні наслідки, які необхідно враховувати.

Можливим є виникнення перешкод у доступі до амбулаторного догляду в умовах клініки, пов’язаних зокрема із далеким розташуванням закладу та іншими витратами для окремих пацієнтів. Слід уникати перекладання витрат з надавача послуг на пацієнта, що може потребувати відповідних механізмів забезпечення. Хоча очікується, що надання пацієнтам належного лікування скоротить бактеріальне навантаження та передачу ЛС-ТБ, необхідним є впровадження заходів з інфекційного контролю в домашніх та клінічних умовах, і ці заходи повинні стати частиною амбулаторної моделі догляду для скорочення ризику передачі інфекції у місцях проживання пацієнтів, громадах

та клініках. Для проведення необхідних змін у наданні послуг з лікування та догляду програми боротьби з ТБ повинні враховувати можливість перерозподілу ресурсів від стаціонарного до амбулаторного догляду. Вибір між цими варіантами вплине на доцільність впровадження рекомендації у конкретній програмі.

Децентралізований догляд. НТП повинні мати стандартизовану настанову із визначенням, в яких пацієнтів можливим є застосування децентралізованого підходу до лікування та догляду. При виборі централізованого чи децентралізованого догляду високе значення має врахування вподобань пацієнта.

Коментар Робочої Групи:

В Україні госпіталізація пацієнтів з ТБ здійснюється за такими показаннями:

1. Ускладнені форми ТБ, що потребують лікування у стаціонарі:
   - легенева кровотеча;
   - кровохаркання;
   - спонтанний пневмоторакс;
   - емпієма плеври;
   - інші ускладнення легеневого та/або позалегеневого ТБ, що потребують інтенсивного надання медичної допомоги та/або постійного цілодобового медичного спостереження.

2. Тяжкий клінічний стан хворого, зокрема:
   - лихоманка, що супроводжується підвищенням температури вище 38°С;
   - дихальна недостатність II–III ступенів;
   - серцева недостатність III–IV функціональних класів;
   - різке зниження маси тіла – кахексія (показник індексу маси тіла нижчий за 16).

3. Стан, пов’язаний із наявністю супутнього захворювання, що виникло/загострилося на фоні ТБ, становить загрозу для життя та/або здоров’я пацієнта і не підлягає лікуванню в амбулаторних умовах.

4. Виражені побічні реакції на АМБП, усунення яких є неможливим в амбулаторних умовах, до моменту їх ліквідації. Тяжкі побічні реакції на лікування – до стабілізації стану.

5. Хірургічне лікування при неефективності консервативного лікування, термін госпіталізації не може перевищувати потрібний для післяопераційного догляду.

6. Наявність легеневого ТБ з позитивним результатом бактеріоскопії мокротиння, за неможливості забезпечити ефективне та безпечне лікування в амбулаторних умовах – на перші 2–3 тижні з моменту призначення

ефективної схеми лікування, що підтверджується результатами гТМЧ/фТМЧ МБТ.

7. Примусова госпіталізація хворих на контагіозні форми ТБ за рішенням суду відповідно до статті 11 Закону України «Про протидію захворюванню на туберкульоз» як виняток у разі, якщо використано/вичерпано інші підходи для забезпечення безперервного лікування хворого.

Виписка зі стаціонару і допуск до роботи та навчання

Пацієнт із захворюванням на ТБ може бути виписаний зі стаціонару за таких умов:

1) відсутність показань до стаціонарного лікування;
2) можливість забезпечення безперервного ефективного лікування в амбулаторних умовах;
3) пацієнт з ТБ легень і позитивним результатом мазку мокротиння під час виявлення може повернутися до роботи/навчання після трьох тижнів ефективного лікування, призначеного за достовірними результатами гТМЧ МБТ та/або фТМЧ МБТ, за висновком лікарсько-консультативної комісії;
4) пацієнти з ТБ легень, негативним результатом мазку мокротиння під час виявлення та з позалегеневим ТБ, якщо дозволяє стан, можуть продовжувати роботу або навчання впродовж усього курсу лікування;
5) рішення щодо тривалості стаціонарного етапу лікування приймає лікуючий лікар на підставі комплексного оцінювання результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження із врахуванням відносних переваг та ризиків для кожного пацієнта індивідуально.

Джерело: Амбулаторна допомога і контагіозність туберкульозу, ВООЗ, 2018

Децентралізований догляд для пацієнтів з МЛС-ТБ потребує відповідного нагляду за лікуванням, навчання пацієнтів та надання соціальної підтримки, професійної підготовки персоналу, впровадження заходів з інфекційного контролю та забезпечення якості. У пацієнтів з МЛС-ТБ, що отримують децентралізовані послуги, необхідним є визначення оптимальних варіантів нагляду за лікуванням із застосуванням втручань для забезпечення прихильності до лікування.

Деякі з досліджень у проведеному огляді стосувалися оцінювання витрат на лікування. Проте оцінювання витрат значною мірою відрізнялося, тому надання конкретної рекомендації щодо витрат є неможливим. Вимоги до

ресурсів певною мірою варіюватимуться, оскільки існують різні програми з лікування ТБ, тож і вартість таких програм у різних країнах буде різною. ГРН підняла декілька питань, які слід врахувати при впровадженні програмам з лікування ТБ. Хоча госпіталізація зазвичай вважається дорожчою, ніж амбулаторне лікування, вартість амбулаторних програм належної якості теж може бути значною. Крім того, витрати на амбулаторних пацієнтів можуть бути дуже різними та залежати від наданих послуг. Вигода, яку слід врахувати при наданні децентралізованої допомоги, полягає в тому, що пацієнти можуть отримати швидше лікування. Економічні переваги децентралізованої допомоги включатимуть виявлення пацієнтів до підвищення ступеня тяжкості захворювання, коли вони потребуватимуть більшого обсягу медичної допомоги, а початок лікування до моменту можливої передачі ТБ оточенню пацієнта може мати переваги для громадського здоров'я.

Якщо пацієнт живе з особою з групи високого ризику, наприклад, з ЛЖВ або з малою дитиною, можуть виникнути певні труднощі при наданні послуг з лікування та догляду пацієнта у домашніх умовах. Проте ризик, який з'являється у людей цих груп, істотно варіюється залежно від того, чи надає програма з лікування ТБ профілактичне лікування людям з груп ризику. Дослідження щодо профілактичного лікування при МЛС-ТБ зараз тривають.

Додатковим питанням щодо впровадження, яке слід врахувати, є те, що у деяких місцях лікування пацієнтів з МЛС-ТБ із застосуванням децентралізованого підходу, особливо за необхідності ін'єкційного лікування, не передбачене нормативною базою. Важливим є вирішення подібних правових перешкод.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 4: ЛІКУВАННЯ. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

1 Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Geneva World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, accessed 29 May 2020).

2 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://www.who.int/tb/publications/pmdt__companionhandbook/en/, accessed 20 May 2020).

3 Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis (WHO/TB/96.210 Rev.1). Geneva World Health Organization; 1997 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63465/WHO_TB_96.210_(Rev.1).pdf__;jsessionid=20AD8869DC687E069E0D25D8267E4025?sequence=1, accessed 20 March 2020).

4 Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) (WHO/CDS/TB/2000.279). Geneva: World Health Organization; 2000 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66368/WHO_CDS_TB_2000.279.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

5 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361). Geneva: World Health Organization; 2006.

6 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update (WHO/ HTM/TB/2008.402). Geneva: World Health Organization; 2008.

7 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update (WHO/HTM/ TB/2011.6). Geneva: World Health Organization; 2011 (https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/, accessed 2 March 2017).

8 The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/ HTM/TB/2013.6). Geneva: World Health Organization; 2013 (https://www.who.int/tb/challenges/mdr/ bedaquiline/en/, accessed 3 March 2017).

9 The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/ HTM/TB2014.23). Geneva: World Health Organization; 2014 (https://www.who.int/tb/features_archive/ delamanid/en/, accessed 2 March 2017).

10 WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.4). Geneva World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

11 WHO consolidated guidelines on drug resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1, accessed 20 March 2020).

12 The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). Geneva World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

13 Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis [website]. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://mailchi.mp/who/callfordata?e=b2e9b7b05d, accessed 9 April 2020).

14 Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. Chest. 2001;119(6):1730-6.

15 Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(11):952-8.

16 Kim YH, Suh GY, Chung M P, Kim H, Kwon OJ, Lim SY et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis. 2008;8(6).

17 Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I,

Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2018;6(4):265-75.

18 Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. J Antimicrob Chemother. 2011;66(7):1431-46.

19 Centers for Disease Control and Prevention. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations-United States, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly. 2001;50(34):733-5.

20 Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. S Afr J Commun Disord. 1996;43(1):3-6.

21 Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen Z P, Erkekol FÖ, Baççıoğlu A et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. Respir Med. 2006;100(10):1834-42.

22 Bloss E, Kukša L, Holtz TH, Riekstina V, Skripčonoka V, Kammerer S et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(3):275-81.

23 Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2012;39(3):626-34.

24 Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children (WHO/HTM/TB/2013.16). Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

25 The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.07). Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

26 Bollela VR, Namburete NI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero J. Detection of *katG* and *inhA* mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(8):1099-104.

27 Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind S, LN F et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(4):603-62.

28 Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. Clin Infect Dis. 2012;55(8):1154-63.

29 Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update (WHO/ HTM/TB/2017.05). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

30 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).Rapid communication: molecular assays as initial tests for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf, accessed 20 March 2020).

31 Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. Lancet Infect Dis. 2016;16(10):1185-92.

32 The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance [WHO/HTM/TB/2016.07]. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

33 Ramachandran G, Kumar AKH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. Indian J Med Res. 2012;136(6):979.

34 Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet. 1997;32(2):101-19.

35 HIV drug interactions [website]. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool; 2020 (https://www.hiv-druginteractions.org/checker, accessed 11 March 2020).

36 Lempens P, Meehan CJ, Vandelannoote K, Fissette K, de Rijk P, Van Deun A et al. Isoniazid resistance levels of *Mycobacterium tuberculosis* can largely be predicted by high-confidence resistance-conferring mutations. Sci Rep. 2018;8(3246).

37 Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7):e147–e95.

38 WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.7). Geneva World Health Organization 2018 (https://

apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf, accessed 20 March 2020).

39 Global Drug Facility (GDF) Products Catalog. Geneva: Stop TB Partnership; 2020 (http://www.stoptb.org/ gdf/drugsupply/product_catalog.asp, accessed 20 March 2020).

40 Hornik C P, Herring AH, Benjamin DK, Capparelli E V, Kearns GL, van den Anker J et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(7):748–53 (https://insights.ovid.com/article/00006454–201307000–00014, accessed 04 January 2019).

41 Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (WHO/ HTM/TB/2014.03). Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/ handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

42 Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(5):684-92.

43 Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(5):517-24.

44 Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(1):17-25.

45 Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(10):1188-94.

46 Nunn A J, Phillips P P, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2019;380(13):1201-13.Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results (WHO/CDS/TB/2018.2). Geneva World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/publications/2018/Position_statement_shorter_MDR_TB_regimen/en/, accessed 20 March 2020).

47 Ismail NA, Mvusi L, Nanoo A, Dreyer A, Omar S V, Babatunde S et al. Prevalence of drug-resistant tuberculosis and imputed burden in South Africa: a national and sub-national cross-sectional survey. Lancet Infect Dis. 2018;18(7):779-87.

48 Interim clinical guidance for the implementation of injectable-free regimens for rifampicin-resistant tuberculosis in adults, adolescents and children. Pretoria,

South Africa, South Africa Department of Health. 2018.

49 WHO handbook for guideline development – 2nd edition Geneva World Health Organization; 2014 (https:// apps.who.int/iris/handle/10665/145714, accessed 20 March 2020).

50 Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, (eds.). GRADE handbook Hamilton, Canada, GRADE Working Group 2013 (https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html, accessed 1 June 2020).

51 Brill MJE, Svensson EM, Pandie M, Maartens G, Karlsson MO. Confirming model-predicted pharmacokinetic interactions between bedaquiline and lopinavir/ritonavir or nevirapine in patients with HIV and drug-resistant tuberculosis. Int J Antimicrob Agents. 2017;49(2):212-7.

52 Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(11):6406-12.

53 Svensson EM, Aweeka F, Park J-G, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfected with HIV and tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(6):2780-7.

54 Cerrone M, Bracchi M, Wasserman S, Pozniak A, Meintjes G, Cohen K et al. Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drugs. Expert Opin Drug Saf. 2020;19(1):23-41.

55 The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf, accessed 10 April 2020).

56 Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/, accessed 20 March 2020).

57 Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. Eur Respir J. 2019;54(6):1901522.

58 Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation (WHO/HTM/TB/2015.28). Geneva World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

59 Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient

outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.

60 Harausz E P, Garcia-Prats A J, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. PLoS Med. 2018;15(7):e1002591.

61 Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2018;392(10150):821-34.

62 Seddon JA, Hesseling AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. Thorax. 2014;69(5):458-64.

63 Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis [website]. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/features_archive/public_call_treatment_RR_MDR_TB/en/, accessed 9 April 2020).

64 Nunn A J, Phillips P P, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. New England Journal of Medicine. 2019;380(13):1201-13.

65 Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. ClinicalTrials.gov. 2016;(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670, accessed 17 November 2016).

66 von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E, Segura P et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2019;7(3):249-59.

67 Khan U, Huerga H, Khan A J, Mitnick CD, Hewison C, Varaine F et al. The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. BMC Infect Dis. 2019;19(733).

68 The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

69 WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.20). Geneva World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

70 Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(4):383-94.

71 Tang S, Ya o L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur Respir J. 2015;45(1):161-70.

72 Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. Clin Infect Dis. 2020;Published online 6 March 2020.

73 Dooley KE, Miyahara S, von Groote-Bidlingmaier F, Sun X, Hafner R, Rosenkranz SL et al. Early bactericidal activity of different isoniazid doses for drug resistant TB (INHindsight): a randomized open-label clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(11):1416-24.

74 Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel J P, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(7):3244-53.

75 Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. Tuberculosis. 2010;90(6):375-92.

76 Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014;58(10):6297-301.Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, de Lange WC, Kremer H P, Luijckx G-JR et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. Clin Infect Dis. 2016;62(4):523-4.

77 Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udwadia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(10):e00913-19.

78 Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinet. 1985;10(6):532-4.

79 Sirturo (bedaquiline) label [website]. Maryland, United States of America: United States Food and Drug Administration; 2012 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf, accessed 28 February 2020).

80 WHO model list of essential medicines, 21st list (2019). Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/, accessed 13 April 2020).

81 Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of

medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.6). Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260440/WHO-CDS-TB-2018.6-eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

82 Deltyba [website]. Amsterdam, The Netherlands European Medicines Agency; 2013 (https://www.ema. europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deltyba, accessed 20 March 2020).

83 Sirturo (bedaquiline) [website]. Amsterdam, The Netherlands European Medicines Agency; 2020 (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo, accessed 20 March 2020).

84 Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2012 (http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1–01-FDA_Backgrounder.pdf, accessed 20 March 2020).

85 World Health Organization, Management Sciences for Health, KNCV Tuberculosis Foundation. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Geneva: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/tb/publications/electronic_recording_reporting/en/, accessed 20 March 2020).

86 Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2020;382(10):893-902.

87 Emergence of XDR-TB [website]. Geneva World Health Organization; 2006 (https://www.who.int/ mediacentre/news/notes/2006/np23/en, accessed 28 February 2020).

88 World Bank Atlas [website]. Washington, DC: World Bank Group: Open Knowledge Repository; (https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/2175, accessed 14 April 2020).

89 Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):640-5.

90 Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014) [WHO/ HTM/TB/2013.2]. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

91 Drug approval package: Pretomanid [website]. Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000T

OC. cfm, accessed 28 February 2020).

92 Kurbatova E V, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(11):1553-5.

93 Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. Eur Respir J. 2016;48(4):1160-70.

94 Tuberculosis laboratory biosafety manual (WHO/HTM/ TB/2012.11). Geneva World Health Organization; 2012 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77949/9789241504638_eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

95 Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. Lancet Respir Med. 2013;1(6):462-70.

96 Jayakumar A, Savic RM, Everett CK, Benator D, Alland D, Heilig CM et al. Xpert MTB/RIF assay shows faster clearance of *Mycobacterium tuberculosis* DNA with higher levels of rifapentine exposure. J Clin Microbiol. 2016;54(12):3028-33.

97 Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. Clin Infect Dis. 2005;40(7):968-75.

98 Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. Lancet. 2010;375(9728):1798-807.

99 Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. Emerg Infect Dis. 2008;14(11):1700-6.

100 El Sahly H, Teeter L, Pawlak R, Musser J, Graviss E. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. J Infect. 2006;53(1):5-11.

101 Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen MP et al. Treatment outcome of multidrug/ extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. Eur Respir J. 2010;36(3):584-93.

102 Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungoussova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. Eur Respir J. 2007;30(4):623-6.

103 Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Güemes Gurtubay J, Alberti F et al. Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium. Medicina. 2006;66(5):399-404.

104 Shean K P, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992–2002. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(10):1182-9.

105 Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. BMC Infect Dis. 2009;9(42).

106 Jamal L, Guibu I, Tancredi M, Ramalho M, Vasconcelos G, Cota I et al. Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries. Bangkok, Thailand: International Conference on AIDS; 2004.

107 Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach: 2010 revision. Geneva: World Health Organization; 2010 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44379/9789241599764_eng.pdf?sequence=1, accessed 20 March 2020).

108 Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. N Engl J Med. 2010;362(8):697-706.

109 Havlir D, Ive P, Kendall M, Luetkemeyer A, Swindells S, Kumwenda J et al. International randomized trial of Immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE study. Boston, United States of America 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2011 (CROI conference abstracts prior to 2014 are no longer available online accessed 20 March 2020).

110 Blanc F, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis: “34% reduction in mortality in early arm”. Vienna, Austria: 18th International AIDS Conference; 2010 (www.natap.org/2010/IAS/IAS_91. htm, accessed 20 March 2020).

111 Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data metaanalysis. Clin Infect Dis. 2016;62(7):887-95.

112 Harris RC, Khan MS, Martin L J, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2016;16(1)(https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879–016–1585–0, accessed 12 June 2016).

113 Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. Lancet. 1995;345(8964):1545-8.

114 Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1999;93(5):552-7.

115 MacIntyre CR, Goebel K, Brown G V, Skull S, Starr M, Fullinfaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):848-54.

116 Tuberculosis Research Centre. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1(6):509-17.

117 Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. Lancet. 2001;357(9257):664-9.

118 Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(6):550-4.

119 Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. Lancet. 1998;352(9137):1340-3.

120 Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. Indian J Med Res. 2002;56(1):19-21.

121 Akkslip S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Thailand. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(12):1061-5.

122 Balasubramanian V, Solapure S, Gaonkar S, Mahesh Kumar KN, Shandil RK, Deshpande A et al. Effect of coadministration of moxifloxacin and rifampin on *Mycobacterium tuberculosis* in a murine aerosol infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(6):3054-7.

123 Mathema B, Pande S, Jochem K, Houston R, Smith I, Bam D et al. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(10):912-9.

124 Ormerod L, Horsfield N, Green R. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(8):662-5.

125 Tsuchida K, Koyanagi H. Outcome of directly observed therapy for tuberculosis in Yokohama City, Japan. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(8):730-4.

126 Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekaran V et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the Revised National Tuberculosis Control Programme. Indian J Tuberc. 2005;52(2):73-7.

127 Daniel OJ. Pre-and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teachiing hospital experience. Trop Doct. 2006;36(3):163-5.

128 Okanurak K, Kitayaporn D, Wanarangsikul W, Koompong C. Effectiveness of DOT for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Bangkok, Thailand. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(7):762-8.

129 Abassi A, Mansourian AR. Efficacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. East Mediterr Health J. 2007;13(3):664–9.

130 Siemion-Szcześniak I, Kuś J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. Adv Respir Med. 2009;77(1):11-22.

131 Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. Respir Res. 2009;10(1):121.

132 Zvavamwe Z, Ehlers VJ. Experiences of a community-based tuberculosis treatment programme in Namibia: a comparative cohort study. Int J Nurs Stud. 2009;46(3):302-9.

133 Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. BMC Health Serv Res. 2009;9(1):169.

134 Abuaku B, Ta n H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan, China. Scand J Infect Dis. 2010;42(4):281-7.

135 Ershova J V, Podewils L J, Bronner LE, Stockwell HG, Dlamini S, Mametja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. S Afr Med J. 2014;104(5):362–8.

136 Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. N Engl J Med. 1994;330(17):1179-84.

137 Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. Chest. 2001;120(5):1514-9.

138 Olle-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of Hôpital Albert Schweitzer. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(2):137-41.

139 Pungrassami P, Johnsen S P, Chongsuvivatwong V, Olsen J. Has directly observed treatment improved outcomes for patients with tuberculosis in southern Thailand? Trop Med Int Health. 2002;7(3):271-9.

140 Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(5):561-6.

141 Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B, Team DE. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(5):544-9.

142 Radilla-Chávez P, Laniado-Laborín R. Results of directly observed treatment

for tuberculosis in Ensenada, Mexico: not all DOTS programs are created equally. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(3):289-92.

143 Anuwatnonthakate A, Limsomboon P, Nateniyom S, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S et al. Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. PLoS One. 2008;3(8):e3089.

144 Kapella BK, Anuwatnonthakate A, Komsakorn S, Moolphate S, Charusuntonsri P, Limsomboon P et al. Directly observed treatment is associated with reduced default among foreign tuberculosis patients in Thailand. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(2):232-7.Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. J Bras Pneumol. 2011;37(2):223-31.

145 Ong'ang'o JR, Mwachari C, Kipruto H, Karanja S. The effects on tuberculosis treatment adherence from utilising community health workers: a comparison of selected rural and urban settings in Kenya. PLoS One. 2014;9(2):e88937.

146 Das M, Isaakidis P, Armstrong E, Gundipudi NR, Babu RB, Qureshi IA et al. Directly-observed and self-administered tuberculosis treatment in a chronic, low-intensity conflict setting in India. PLoS One. 2014;9(3):e92131.

147 Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton DL, Chaulk C P, Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. AIDS. 1994;8(8):1103-8.

148 Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Naik PK. Directly-observed intermittent therapy versus unsupervised daily regimen during the intensive phase of antituberculosis therapy in HIV infected patients. Biomed Res Int. 2014;2014(937817).

149 Juan G, Lloret T, Perez C, Lopez P, Navarro R, Ramón M et al. Directly observed treatment for tuberculosis in pharmacies compared with self-administered therapy in Spain. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(2):215-21.

150 Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Valles X, Galdós-Tangüis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):458-64.

151 Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel R. DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(5):409-13.

152 Colvin M, Gumede L, Grimwade K, Maher D, Wilkinson D. Contribution of traditional healers to a rural tuberculosis control programme in Hlabisa, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):S86–S91.

153 Singh AA, Parasher D, Shekhavat GS, Sahu S, Wares DF, Granich R. Effectiveness of urban community volunteers in directly observed treatment of tuberculosis patients: a field report from Haryana, North India [Notes from the Field]. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(6):800-2.

154 Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, Jongpaibulpatana J,

Anuwatnonthakate A. Effectiveness of and results from directly observed treatment of tuberculosis patients by health-care workers vs. family members, Vachira Phuket Hospital, 2005–2006. J Health Syst Res. 2008;2(2):1127-34.

155 Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of anti-tuberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. Public Health Action. 2013;3(3):230-4.

156 Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa's increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? Trop Med Int Health. 1997;2(7):700-4.

157 Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. Trop Med Int Health. 2003;8(3):204-10.

158 Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(10):1248-54.

159 Wright J, Walley J, Philip A, Pushpananthan S, Dlamini E, Newell J et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. Trop Med Int Health. 2004;9(5):559-65.

160 Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2006;367(9514):903-9.

161 Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim J Y. Tuberculosis, poverty, and" compliance": lessons from rural Haiti. Semin Respir Infect. 1991;6(4):254-60.

162 Soares ECC, Vollmer WM, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V, Silva JS et al. Tuberculosis control in a socially vulnerable area: a community intervention beyond DOT in a Brazilian favela. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(12):1581-6.

163 Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(12):1360-6.

164 Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, Aschalew M, Shargie EB et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. PLoS One. 2013;8(5):e63174.

165 Chan P-C, Huang S-H, Yu M-C, Lee S-W, Huang Y-W, Chien S-T et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients – a retrospective cohort study. PLoS One. 2013;8(2):e57719.

166 Gärden B, Samarina A, Stavchanskaya I, Alsterlund R, Övregaard A, Taganova O et al. Food incentives improve adherence to tuberculosis drug treatment among

homeless patients in Russia. Scand J Caring Sci. 2013;27(1):117-22.

167 Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. Chest. 1998;114(5):1239-43.

168 Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk ALC, Barnsley J, Arenovich T, van Lettow M et al. A knowledge translation intervention to improve tuberculosis care and outcomes in Malawi: a pragmatic cluster randomized controlled trial. Implement Sci. 2015;10(38).

169 Datiko DG, Lindtjørn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. PLoS One. 2009;4(5):e5443.

170 Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin F V. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(5):497-505.

171 Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. Respiration. 2005;72(4):375-80.

172 Liefooghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran MB, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(12):1073-80.

173 Baral SC, Aryal Y, Bhattrai R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. BMC Public Health. 2014;14(46).

174 Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. BMJ. 2009;339(b4248).

175 Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. Trials. 2013;14(154).

176 Jahnavi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. Singapore Med J. 2010;51(12):957–62.

177 Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(6):CD006086.

178 Álvarez Gordillo GdC, Álvarez Gordillo JF, Dorantes Jiménez JE. Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso en Chiapas, México. Rev Panam Salud Publica. 2003;14(6):402-8.

179 Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through “TB clubs” in rural North Ethiopia. Soc Sci Med. 2003;56(10):2009-18.

180 Dick J, Lombard C. Shared vision – A health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment [planning and practice]. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1(2):181-6.

181 Banerjee A, Harries AD, Mphasa N, Nyirenda TE, Veen J, Ringdal T et al. Evaluation of a unified treatment regimen for all new cases of tuberculosis using guardian-based supervision. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(4):333-9.

182 Becx-Bleumink M, Wibowo H, Apriani W, Vrakking H. High tuberculosis notification and treatment success rates through community participation in central Sulawesi, Republic of Indonesia. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(10):920-5.

183 Dobler CC, Korver S, Batbayar O, Oyuntsetseg S, Tsolmon B, Wright C et al. Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(6):657-62.

184 Dudley L, Azevedo V, Grant R, Schoeman JH, Dikweni L, Maher D. Evaluation of community contribution to tuberculosis control in Cape Town, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):S48–S55.

185 Maciel ELN, Guidoni LM, Brioshi A P, Prado TNd, Fregona G, Hadad DJ et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. Rev Saude Publica. 2010;44(2):339-43.

186 Miti S, Mfungwe V, Reijer P, Maher D. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):S92–S8.

187 Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J, Moeti T, Binkin N, Kenyon T. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):S80–S5.

188 Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. East Mediterr Health J. 2003;9(4):709-17.

189 Wares D, Akhtar M, Singh S. DOT for patients with limited access to health care facilities in a hill district of eastern Nepal. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(8):732-40.

190 Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution – a study from New Delhi. Indian J Tuberc. 2003;50:143-50.

191 Kironde S, Meintjies M. Tuberculosis treatment delivery in high burden settings: does patient choice of supervision matter? Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(7):599-608.

192 van den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE et al. Community vs. facility-based directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania's Kilimanjaro Region. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(12):1524-9.

193 Manders AJE, Banerjee A, Van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi

FML. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A study on adherence during the intensive phase. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(9):838-42.

194 Akhtar S, Rozi S, White F, Hasan R. Cohort analysis of directly observed treatment outcomes for tuberculosis patients in urban Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(1):90-6.

195 Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(5):588-93.

196 Wade VA, Karnon J, Eliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: A mixed methods evaluation. PLoS One. 2012;7(11):e50155 (https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0050155, accessed 14 July 2016).

197 Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. J Med Assoc Thai. 2013;96(3):365-73.

198 Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. Health Educ Q. 1990;17(3):253–66.

199 Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugisho É et al. Implication communautaire aux soins tuberculeux dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso. Santé Publique. 2009;21(5):485-97.Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. JAMA. 2007;297(4):380-6.

200 Hsieh C-J, Lin L-C, Kuo BI-T, Chiang C-H, Su W-J, Shih J-F. Exploring the efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. J Clin Nurs. 2008;17(7):869-75.

201 Atkins S, Lewin S, Jordaan E, Thorson A. Lay health worker-supported tuberculosis treatment adherence in South Africa: an interrupted time-series study. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(1):84-9.

202 Iribarren S, Chirico C, Echevarria M, Cardinali D. TextTB: A parallel design randomized control pilot study to evaluate acceptance and feasibility of a patient-driven mobile phone based intervention to support adherence to TB treatment. J Mob Technol Med. 2012;1(4S):23-4.

203 Krishnaswami KV, Somasundaram PR, Tripathy S P, Vaidyanathan B, Radhakrishna S, Fox W. A randomised study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in South India. Tubercle. 1981;62(2):103-12.

204 Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Srithanaviboonchai K et al. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2011;42(6):1444-51.

205 Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment? East Mediterr Health J. 2003;9(4):702-8.

206 Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. Indian J Tuberc. 1993;40:185-90.

207 Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. Med Care. 1994;32(4):380-9.

208 Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(4):313-9.

209 Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. PLoS Med. 2015;12(9):e1001876.

210 Bronner LE, Podewils L J, Peters A, Somnath P, Nshuti L, van der Walt M et al. Impact of community tracer teams on treatment outcomes among tuberculosis patients in South Africa. BMC Public Health. 2012;7(12):621.

211 Snidal SJ, Barnard G, Atuhairwe E, Amor YB. Use of eCompliance, an innovative biometric system for monitoring of tuberculosis treatment in rural Uganda. Am J Trop Med Hyg. 2015;92(6):1271-9.

212 Thomson KA, Cheti EO, Reid T. Implementation and outcomes of an active defaulter tracing system for HIV, prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT), and TB patients in Kibera, Nairobi, Kenya. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2011;105(6):320-6.

213 Al-Hajjaj MS, Al-Khatim IM. High rate of non-compliance with anti-tuberculosis treatment despite a retrieval system: a call for implementation of directly observed therapy in Saudi Arabia. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(4):345-9.

214 Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. Telemed e-Health. 2012;18(1):24-31.

215 Ngamvithayapong-Yanai J, Luangjina S, Nedsuwan S, Kantipong P, Wongyai J, Ishikawa N. Engaging women volunteers of high socioeconomic status in supporting socioeconomically disadvantaged tuberculosis patients in Chiang Rai, Thailand. WPSAR. 2013;4(1):34-8.

216 Zou G, Wei X, Witter S, Yin J, Walley J, Liu S et al. Incremental cost-effectiveness of improving treatment results among migrant tuberculosis patients in Shanghai. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(8):1056-64.

217 Lu H, Ya n F, Wang W, Wu L, Ma W, Chen J et al. Do transportation subsidies and living allowances improve tuberculosis control outcomes among internal migrants in urban Shanghai, China? WPSAR. 2013;4(1):19-24.

218 Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M et al. Providing financial

incentives to rural-to-urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. Infect Dis Poverty. 2012;1(1):9.

219 Cantalice Filho J P. Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes. J Bras Pneumol. 2009;35(10):992-7.

220 Sripad A, Castedo J, Danford N, Zaha R, Freile C. Effects of Ecuador's national monetary incentive program on adherence to treatment for drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(1):44-8.

221 Tsai W-C, Kung P-T, Khan M, Campbell C, Yang W-T, Lee T-F et al. Effects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. J Infect. 2010;61(3):235-43.

222 Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives [notes from the field]. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(1):96-8.

223 Safdar N, Hinderaker SG, Baloch NA, Enarson DA, Khan MA, Morkve O. Childhood tuberculosis deskguide and monitoring: An intervention to improve case management in Pakistan. BMC Health Serv Res. 2011;1(11):187.

224 Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G et al. Effectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in Tomsk, Russia. Addiction. 2013;108(8):1387-96.

225 Floyd K, Hutubessy R, Kliiman K, Centis R, Khurieva N, Jakobowiak W et al. Cost and cost-effectiveness of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Estonia and Russia. Eur Respir J. 2012;40(1):133-42.

226 Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, Ramos G et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. Lancet. 2002;359(9322):1980-9.

227 Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MID, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. PLoS Med. 2006;3(9):e352.

228 Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. PharmacoEconomics. 2012;30(1):63-80.

229 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/en/, accessed 20 March 2020).

230 Cox H, Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermid C, Poolman M et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(4):441-8.

231 Gler MT, Podewils L J, Munez N, Galipot M, Quelapio MID, Tupasi TE. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant

tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(7):955-60.

232 Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(2):163-71.

233 Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost-optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. Trop Med Int Health. 2016;21(2):176-82.

234 Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, Azevedo V, Wilkinson L, Ndjeka N et al. Impact of reduced hospitalisation on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(2):172-8.

235 Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994–1997. Chest. 2001;120(2):343-8.

236 Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2017;95(8):584-93.

237 Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q) [website]. Maryland, USA: US National Library of Medicine; 2019 (https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397, accessed 20 March 2020).

РОЗДІЛ 6. ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

6.1. Визначення популяцій для тестування на латентну туберкульозну інфекцію та надання профілактичного лікування туберкульозу

В осіб, інфікованих *M. tuberculosis*, ризик прогресування захворювання до активної форми ТБ протягом життя в середньому становить близько 5–10%. Особливо високий ризик відзначають у дітей віком до 5 років та осіб з ослабленим імунітетом. Оскільки при будь-якому лікуванні існує ризик виникнення ускладнень, а сам процес лікування може потребувати певних витрат, профілактичне лікування туберкул (ПЛ ТБІ) має вибірково охоплювати групи населення, які мають найвищий ризик прогресування захворювання до активної форми ТБ та отримають найбільшу користь від нього. При визначенні груп підвищеного ризику необхідно враховувати епідеміологію та характер передачі ТБ у країні, щоб оптимізувати лікування для забезпечення надійного захисту. Комплексне особисте клінічне оцінювання із врахуванням переваг та ризиків для людини, яка отримуватиме лікування, має вирішальне значення. У трьох частинах цього розділу описані рекомендації з лікування ЛТБІ у найбільш вразливих групах населення, що мають ризик отримання незадовільних результатів.

Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ

Рекомендація

6.1. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні проходити ПЛ ТБІ у межах комплексного пакету допомоги з ВІЛ. Лікування також слід надавати особам, що отримують АРТ, вагітним жінкам та людям, що раніше проходили лікування ТБ, незалежно від ступеня імуносупресії та навіть за умови недоступності тестування на ЛТБІ.

(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Загалом у світі ТБ є найчастішою причиною смертельних наслідків, пов’язаних зі СНІДом, незважаючи на прогрес щодо доступності АРТ. У 2018 р. відзначено близько 251 000 смертельних випадків серед ЛЖВ внаслідок захворювання на ТБ, що становить близько третини від загального показника смертності внаслідок ВІЛ. Загалом, ймовірність розвитку активної форми ТБ у ЛЖВ приблизно у 20 разів вище, ніж в осіб, не інфікованих ВІЛ.

Рекомендацію щодо проведення ПЛ ТБІ в усіх ЛЖВ було вперше опубліковано ВООЗ у 2011 р.. За даними систематичного огляду 12 РКД, у 8 578 ЛЖВ завдяки проведенню профілактичного лікування було знижено показники загального ризику при ТБ на 33% (ВР: 0,67; 95%ДІ: 0,51; 0,87). В осіб з позитивним результатом туберкулінової шкірної проби (ТШП) зниження цих показників становило 64% (ВР: 0,36; 95% ДІ: 0,22; 0,61). Хоча отримані дані не є статистично значущими, в осіб з негативним результатом

ТШП (ВР: 0,86; 95% ДІ: 0,59; 1,26) та в осіб з невідомим результатом ТШП (ВР: 0,86; 95% ДІ: 0,48; 1,52) зниження становило 14%. Проте більшість досліджень огляду було проведено до загально доступної АРТ, і зараз з'являється все більше даних обсерваційних досліджень та РКД, що свідчать про ефективність ПЛ ТБІ у людей, які отримують АРТ. За останніми даними, показники захворюваності на ТБ є високими серед всіх ЛЖВ, які не отримували профілактичне лікування ізоніазидом (ПЛІ), зокрема в осіб з кількістю клітин CD4>350 клітин/мм^3 та негативним результатом ТШП. За даними одного подвійного сліпого РКД, в якому взяли участь 1329 ЛЖВ, що отримували АРТ, в осіб, які отримують АРТ та мають негативний результат ТШП або тесту вивільнення гамма-інтерферону (ТВГІ), відзначено кращі результати після проведення ПЛІ, ніж в осіб з позитивним результатом ТШП або ТВГІ.

За даними РКД, у 2056 ЛЖВ відзначено додаткові переваги ПЛ ТБІ на фоні АРТ – як зниження рівня захворюваності на ТБ, так і показників загальної смертності. Захисний ефект тривав понад 5 років.

ГРН розглянула дані систематичних оглядів та виявлено групи ризику щодо поширеності ЛТБІ, враховано ризик прогресування активної форми ТБ і захворюваності на активну форму ТБ порівняно до показників серед загального населення. Враховуючи отримані доказові дані, вони відзначили чітко виражені переваги проведення систематичного тестування і лікування ЛТБІ у ЛЖВ. Формулювання цієї рекомендації тепер стосується тестування на ЛТБІ, а не проведення ТШП, враховуючи, що ТВГІ також є одним з варіантів тестування (*див.* рекомендацію 6.16). Профілактичне лікування слід надавати дорослим та підліткам, які живуть з ВІЛ, незалежно від їх імунологічного статусу та отримання ними АРТ за наявності ознак додаткового захисного ефекту від АРТ. За даними систематичного огляду досліджень, проведених до початку АРТ, відзначено важливість надання профілактичного лікування відразу після успішного завершення лікування ТБ у ЛЖВ в країнах із захворюваністю на ТБ>100/100 000 населення. Тому рекомендовано надавати ПЛ ТБІ пацієнтам з попереднім лікуванням ТБ в анамнезі. Проте не було виявлено даних щодо профілактичного лікування осіб, в яких успішно завершили лікування МЛС-ТБ або ТБ з широкою медикаментозною резистентністю. Ефективність проведення повторних курсів профілактичного лікування не визначено; тому у поточній зведеній настанові не зазначено жодної рекомендації з цього питання; дане питання є предметом поточних досліджень (наприклад, WHIP3TB). Проте в умовах високої поширеності ТБ умовно рекомендовано щодня проводити ПЛІ протягом 36 місяців і більше (*див.* рекомендацію 6.18). Відносний ризик передачі ТБ визначають місцеві місцеві програмні адміністратори на основі ризику інфікування (наприклад, показників захворюваності на ТБ, недовиявлення або не до кінця вилікуваного захворювання, щільності населення, факторів навколишнього середовища) та імунної відповіді організму.

Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ, мають високий ризик інфікування ТБ, що може мати тяжкі наслідки як для матері, так і для плоду, підвищуючи ризик смертельного наслідку у матері та дитини. У жінок-ЛЖВ вагітність не повинна бути перешкодою для отримання профілактичного лікування із застосуванням препаратів, які зазвичай призначають для лікування активної форми ТБ, – ізоніазиду та рифампіцину, оскільки їх використання є безпечним у період вагітності (класифікація Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів ВША за категорією вагітності С). У розділі 6.4 наведено позицію ГРН станом на 2019 р. щодо призначення ПЛІ у період вагітності, засновану на доказових даних оновленого огляду.

Коментар Робочої Групи:

З огляду на високу поширеність ЛТБІ і наявність ЛТБІ у більшості населення віком понад 18 років в Україні, робоча група не вважає доцільним проведення обов'язкового тестування на ЛТБІ у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ (відсутність тестування на ЛТБІ не повинна бути перешкодою для отримання ПЛ ТБІ серед вищезазначених груп).

Дітиіти, що живуть з ВІЛ

Рекомендації

6.2. Діти віком до 12 місяців, що живуть з ВІЛ, які контактують з особою із ТБ та навряд чи мають активну форму ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національних стандартів повинні отримувати ПЛ ТБІ.
(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

6.3. Дітям віком від 12 місяців, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ та проживають в умовах з високим рівнем передачі ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національних стандартівслід пропонувати ПЛ ТБІ у складі комплексного пакету послуг з профілактики та допомоги при ВІЛ-інфекції незалежно від наявності контакту з особою із ТБ.
(Наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)

6.4. Усі діти, що живуть з ВІЛ, які успішно пройшли курс лікування ТБ, можуть отримувати ПЛ ТБІ.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Дані рекомендації вперше було опубліковано ВООЗ у 2011 р. До систематичного огляду, проведеного для попередніх настанов, увійшли два дослідження, проведені у Південно-Африканській Республіці. При проведенні одного дослідження було висунуто припущення щодо значного зниження

показників смертності та надання захисту від ТБ у ВІЛ-інфікованих дітей, які отримували ізоніазид протягом 6 місяців. Проте під час проведення інших РКД не відзначено позитивних результатів профілактичного лікування у дітей першого року життя з ВІЛ-інфекцією, виявленою у перші 3–4 місяці життя, які не мали відомого контакту з активною формою ТБ; в них одразу було розпочато АРТ із ретельним відстеженням щомісяця нових контактів з ТБ або іншими захворюваннями. Лише до декількох РКД було включено дітей, які отримували АРТ. За даними одного дослідження, до якого увійшли 167 дітей, що отримували АРТ і ПЛ ТБІ, відзначено нижчий рівень захворюваності на ТБ порівняно до осіб, які не отримували профілактичного лікування, проте різниця показників не була статистично значущою (ВР: 0,51; 95% ДІ: 0,15; 1,75). За даними когортного дослідження, відзначено додатковий захисний ефект профілактичного лікування у дітей, які отримують АРТ.

Через обмеженість даних щодо переваг з досліджень, проведених відповідно до національних стандартів, ГРН зазначила, , ПЛ ТБІ слід надавати тільки тим ВІЛ-позитивним дітям першого року життя, які раніше контактували з особою із ТБ, і не мають ознак захворювання на ТБ. ГРН наполегливо рекомендує проведення ПЛ ТБІ у дітей віком понад 12 місяців, що живуть з ВІЛ та не мають жодних клінічних ознак активної форми ТБ, попри низьку якість доказових даних, враховуючи очевидні переваги, відзначені у дорослих ЛЖВ, та високий ризик розвитку активної форми ТБ у ЛЖВ. Діти віком понад 12 місяців, що живуть з ВІЛ та мають клінічні ознаки або є контактними особами хворого на ТБ, повинні пройти подальше оцінювання стану та лікування активної форми ТБ або ЛТБІ (*див.* рисунок 6.1).

ГРН зазначила, що незважаючи на обмеженість даних про ефективність профілактичного лікування у дітей, які отримують АРТ, ці дані є біологічно вірогідними, враховуючи додаткову ефективність у дорослих ЛЖВ, які проходять АРТ. Тому проведення ПЛ ТБІ рекомендовано у дітей, які живуть з ВІЛ, незалежно від отримання ними АРТ.

Наразі відсутні доказові дані щодо ефективності профілактичного лікування у дітей, які живуть з ВІЛ, після успішного завершення лікування ТБ. Проте діти, що живуть з ВІЛ та мають ризик повторного інфікування, отримають користь від профілактичного лікування. Тому, спираючись на досвід, ГРН умовно рекомендовано у дітей, які живуть з ВІЛ, успішно пройшли курс лікування ТБ та проживають в умовах з високим рівнем передачі ТБ (за визначенням місцевих програмних адміністраторів), проведення курсу ПЛ ТБІ. Його можна розпочати відразу після останнього прийому АМБП або пізніше, відповідно до клінічного висновку.

Осередкові контакти при легеневому ТБ[81]

[81]Незалежно від ВІЛ-статусу.

Рекомендації

6.5. У дітей віком до 5 років, що мають осередкові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національних стандартів, слід проводити ПЛ ТБІ навіть в умовах недоступності тестування на ЛТБІ.
(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)

6.6. У дітей віком від 5 років, підлітків та дорослих, що мають осередкові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національних стандартів, можна проводити ПЛ ТБІ.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Першу рекомендацію було опубліковано ВООЗ у 2015 р., а другу – у 2018 р. Систематичний огляд, проведений для настанови 2015 р., було оновлено у 2018 р. з акцентом на осередкові контакти у країнах із захворюваністю на ТБ>100/10 000 населення. Метою огляду було визначення поширеності ЛТБІ, прогресування активної форми ТБ та кумулятивної поширеності активної форми ТБ серед осередкових контактів з розподілом за віковими групами. Дані інших 19 досліджень, опублікованих у період 2014–2016 рр., теж було враховано під час оновлення настанови. Хоча розглянуті доказові дані стосувалися ВІЛ-негативних контактів з дітьми, діти, які живуть з ВІЛ та мають осередкові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, також, за необхідності, повинні проходити дослідження та отримувати лікування. Таким чином, формулювання цієї рекомендації було дещо змінено в оновленому варіанті для усунення необґрунтованих обмежень щодо її застосування лише до дітей з негативним ВІЛ-статусом.

Показники поширеності ЛТБІ у дітей, підлітків віком від 15 років та дорослих є вищими, ніж у дітей віком до 5 років, що мають найбільший ризик розвитку активної форми ТБ. Порівняно до показників у дітей віком до 5 років, які мають осередкові контакти, загальний коефіцієнт ризику розвитку активної форми ТБ був нижчим у дітей віком 5–15 років (0,28; 95% ДІ: 0,12; 0,65; за даними чотирьох досліджень) та в осіб після 15 років (0,22; 95% ДІ: 0,08; 0,60; за даними трьох досліджень). Всі осередкові контакти, незалежно від віку або наявності ЛТБІ, зазнавали значно більшого ризику розвитку активної форми ТБ, ніж загальне населення (таблиця 6.1).

Таблиця 6.1. Об’єднані оцінки ризику розвитку активної форми ТБ серед осередкових контактів, поділених за віком та наявністю ЛТБІ порівняно до загального населення

Вік (роки)	Наявність ЛТБІ на вихідному рівні				Незалежно від показників ЛТБІ на вихідному рівні			
	Подальше спостереження <12 місяців		Подальше спостереження <24 місяців		Подальше спостереження <12 місяців		Подальше спостереження <24 місяців	
	кількість подій	ВР	кількість подій	ВР	кількість подій	ВР	кількість подій	ВР
Загальне населення	–	1,0 (референтне значення)	–	1,0 (референтне значення)	–	1,0 (референтне значення)	–	1,0 (референтне значення)
0–4	2	24,3 (0,73–811,0)	3	22,9 (7,7–68,6)	3	25,9 (16,9–39,7)	5	14,8 (9,8–22,3)
5–14	2	27,1 (17,5–54,1)	3	8,2 (2,3–29,4)	3	24,1 (16,9–34,4)	5	6,3 (2,9–13,7)
>15	1	30,7 (17,5–54,1)	2	13,4 (9,5–18,8)	1	24,7 (14,2–43,0)	3	11,7 (7,6–18,0)

Обидві рекомендації можна застосовувати у дітей з негативним та позитивним ВІЛ-статусом. ГРН виявила значно вищий ризик розвитку активної форми ТБ у дітей віком до 5 років. Крім того, діти молодшого віку зазнають найвищого ризику розвитку тяжкого і поширеного захворювання, що призводитьла статус наполегливої рекомендації щодо профілактичного лікування дітей віком до 5 років, які мають осередкові контакти, незалежно від ВІЛ-статусу та епідеміологічних показників поширеності ТБ, але тільки після виключення захворювання на активну форму ТБ.

Проведення профілактичного лікування також рекомендовано в осіб інших вікових груп, що мають осередкові контакти, із врахуванням результатів клінічного оцінювання стану пацієнта та визначенням співвідношення користь/ризик для окремих осіб, згідно до показників національної та місцевої епідеміології ТБ, приділяючи особливої уваги у випадках триваючої передачі ТБ. В осіб цієї групи бажано отримати підтвердження ЛТБІ за результатами ТВГІ або ТШП (*див.* розділ 6.3). Враховуючи отримані доказові дані від помірної до високої якості, у настанові щодо ЛТБІ 2015 р. наполегливо рекомендовано проводити систематичне тестування на ЛТБІ та ПЛ ТБІ у контактних осіб незалежно від віку у країнах з показником захворюваності на ТБ нижче 100/100 000 населення. У поточному оновленні ГРН визнає можливість застосування цієї рекомендації у будь-якій країні незалежно від рівня поширеності ТБ за умови доступності надійних тестів для виявлення ЛТБІ та виключення активної форми ТБ. Припустимим є призначення лікування без проведення тесту на ЛТБІ після оцінювання ризику інфікування і розвитку активної форми ТБ у

конкретній ситуації. ГРН зазначила, що здатність надавача послуг оцінити інтенсивність впливу, ризик інфікування та повторного інфікування, ризик розвитку активної форми ТБ та провести тестування для виявлення ЛТБІ, а також визначити співвідношення переваг та негативних наслідків лікування і виключити захворювання на активну форму ТБ до початку лікування, є суттєвою передумовою.

Контакти пацієнтів з МЛС-ТБ

Рекомендація

6.7. В окремих осередкових контактів, що мають високий ризик захворювання на МЛС-ТБ, можливим є призначення профілактичного лікування, виходячи з індивідуалізованого оцінювання ризиків та клінічного обстеження.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Дану рекомендацію додали при оновленні настанови у 2018 р. Перед цим було оновлено систематичний огляд щодо ефективності профілактичного лікування контактів людей з МЛС-ТБ, проведений для настанови з ЛТБІ 2015 р.

До оновленого огляду увійшли дані 10 досліджень (6 – нових та 4 – з попереднього огляду), за якими було проведено порівняння результатів учасників, що отримали профілактичне лікування МЛС-ТБ, та осіб, що його не отримували. Проведення метааналізу було неможливим через неоднорідність даних клінічних досліджень. З 10 досліджень одне було виключено, оскільки в ньому використовували тільки монотерапію із застосуванням ізоніазиду, а ще п’ять досліджень – через проведення ПЛ ТБІ менше ніж у 20 учасників. Тому якість доказових даних було визначено за результатами чотирьох досліджень. В одному з досліджень не повідомляли про наявність активної форми ТБ ані під час втручання, ані у контрольній групі, тоді як в іншому дослідженні повідомляли про одну людину з активною формою ТБ, спричиненого лікарсько-чутливим штамом, який відрізнявся від ймовірного джерела інфікування. Інші два дослідження стосувалися ефективності профілактичного лікування. В одній групі, до якої увійшли 119 контактів та 104 особи з ЛТБІ, було проведено профілактичне лікування із застосуванням фторхінолону; 93 (89%) з них завершили лікування, в жодного учасника не відзначено розвиток активної форми ТБ; у 3 з 15 (20%) контактних осіб, що відмовилися від лікування, відзначено розвиток МЛС-ТБ (ВШВШ 0,02; 95% ДІ: 0,00; 0,39). В іншому дослідженні було відзначено підтверджений або ймовірний розвиток ТБ у 2 (4,9%) з 41 дитини, що отримували спеціалізоване профілактичне лікування, та у 13 (20,3%) з 64 дітей, що не отримували належного профілактичного лікування (ВШВШ: 0,2; 95% ДІ: 0,04; 0,94). Загалом, більшість випадків ТБ пов’язані з чутливими до рифампіцину штамами, проте нещодавно проведене моделювання дозволяє припустити можливість збільшення в майбутньому кількості випадків МЛС-ТБ. ГРН дійшла висновку, що потенційна користь від цілеспрямованого

профілактичного лікування контактів осіб з МЛС-ТБ, після індивідуального оцінювання ризиків переважує негативні наслідки, проте існує певна невизначеність щодо ефективності втручання через відсутність даних РКД. ГРН наголосила, що лікування слід розглядати лише в окремих відібраних осіб після проведення ретельного оцінювання ризиків, що включає інтенсивність впливу, визначеність джерела захворювання, отримання достовірної інформації щодо наявності медикаментозної резистентності у джерела інфікування та врахування виникнення можливих побічних реакцій внаслідок застосування лікарських засобів. Лікування слід надавати тільки осередковим контактам з високим ризиком захворюваності (наприклад, дітям, особам, які проходять імуносупресивну терапію, ЛЖВ), які найбільше потребуються профілактичного лікування МЛС-ТБ. Рекомендація також може охоплювати осіб з негативним ВІЛ-статусом. Тестування для підтвердження ЛТБІ зазвичай проводять до початку лікування.

Коментар Робочої Групи:

1. Для стандартизації визначень ступеня ризику і відстеження контактів доцільним є використання таких дефініцій визначення контактів з людьми, що хворіють на ТБ (Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries adaptation & implementation guide. WHO, 2015. https://www.currytbcenter.ucsf.edu/ sites/default/files/contact_investigation_implementation_guide_2015_final .pdf).

Термін	**Визначення**
Осередкові контакти	Особа, яка мешкала разом з індексним пацієнтом, тобто перебувала в одному приміщенні не менше доби, або частими та тривалими періодами протягом дня упродовж трьох місяців до початку лікування індексного пацієнта.
Близькі контакти	Особа, яка не мешкає в одному осередку з індексним пацієнтом, але контактує з ним у закритому приміщенні (наприклад, у місці громадських зборів, на робочому місці або в іншому закладі) тривалий час протягом дня упродовж трьох місяців до початку лікування індексного пацієнта.
Відстеження контактів	Систематичний процес, метою якого є визначення раніше не діагностованих випадків ТБ серед осіб, що перебували у контакті з індексним пацієнтом та відбору контингенту для проведення ПЛ ТБІ. Процес відстеження контактів складається з визначення, пріоритизації та клінічного оцінювання.

2. 10 ключових етапів у відстеженні контактів

(за даними Операційної настанови ВООЗ щодо туберкульозу 2020. Модуль 1: Профілактика (https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906):

1. Виявлення доступної інформації про індексного пацієнта.

2. Оцінювання тривалості та рівня контагіозності індексного пацієнта для відстеження контактів.

3. Визначення під час консультації кількості осіб, що є осередковими та близькими контактами індексного пацієнта.

4. Розроблення плану обстеження контактів індексного пацієнту під час консультації з ним або його опікуном.

5. Виявлення інших контактів для обстеження (наприклад, на робочому місці).

6. Відвідування вдома або запрошення контактів до лікувального закладу для проведення обстеження.

7. Проведення клінічного обстеження та призначення тестування, за необхідності.

8. Надання лікування за наявності активної форми ТБ або ПЛ ТБІ відповідно до показань.

9. Перевірка достатнього відстеження контактів.

10. Забезпечення систематичної реєстрації та звітності.

Ці етапи не завжди здійснюються у послідовному порядку)

Визначення пріоритетів для дослідження контактів ґрунтується на ймовірності того, що контактна особа:

1) не пройшла діагностику, отже, не отримує лікування ТБ;
2) має високий ризик інфікування;
3) має високий ризик розвитку ТБ при інфікуванні;
4) має високий ризик тяжкого перебігу ТБ.

Детермінанти передачі та сприйнятливості до ТБ слід ретельно враховувати при оцінюванні ймовірності передачі та необхідності ініціювання відстеження контакту.

В Україні усі надавачі медичних послуг щодо ТБ повинні гарантувати всім особам, які були в осередковому або близькому контакті з людьми, хворими на активну форму ТБ та ТБ з бактеріовиділенням, проведення обстеження, спостереження та надання лікування відповідно до клінічних рекомендацій, заснованих на доказових даних, зокрема настанові ВООЗ щодо проведення систематичного скринінгу 2021 р. (WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: Screening – Systematic screening for tuberculosis disease; https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676). У разі необхідності відстеження контактів серед уразливих та важкодоступних груп населення

залучають медичних працівників, представників громад, спільнот, неурядових організацій.

Інші групи ризику

Рекомендації

6.8. В осіб, які починають терапію інгібітором фактору некрозу пухлин (ФНП), знаходяться на діалізі, готуються до трансплантації органів чи кісткового мозку або мають силікоз, слід систематично проводити тестування та лікування ЛТБІ.
(Наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до дуже низької)

6.9. В ув'язнених, медичних працівників, іммігрантів із країн з високими показниками поширеності ТБ, бездомних та осіб, що вживають наркотичні засоби, можна розглядати проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ.
(Умовна рекомендація, якість доказових даних від низької до дуже низької)

6.10. В осіб з цукровим діабетом, осіб, що надмірно споживають алкоголь, курців та осіб з недостатньою масою тіла, якщо вони також не належать до інших груп ризику, наведених у зазначених вище рекомендаціях, проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ не рекомендовано.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Дані рекомендації вперше було опубліковано ВООЗ у 2015 р. ГРН було розглянуто доказові дані, виявлені при проведенні трьох систематичних оглядів для попередньої настанови щодо ЛТБІ, з метою визначення, які з 24 визначених груп ризику повинні бути пріоритетними для проведення тестування і лікування ЛТБІ. В осіб з наступних 15 груп ризику було виявлено дані про більшу поширеність ЛТБІ, більший ризик переходу ЛТБІ у активну форму ТБ та вищі показники захворюваності на активну форму ТБ: контактні особи дорослих та дітей з ТБ; медичні працівники та студенти; ЛЖВ; пацієнти на діалізі; іммігранти з країн із високими показниками поширеності ТБ (кількість хворих перевищує 100 випадків на 100 000 населення); пацієнти, які починають АМБТ; люди, що споживають наркотичні засоби; ув'язнені; бездомні; пацієнти, що готуються до трансплантації органів або кісткового мозку; хворі на силікоз; хворі на цукровий діабет; особи, що надмірно споживають алкоголь; курці та особи з недостатньою масою тіла. Також було відзначено підвищений ризик прогресування до активної форми ТБ у 4 з 15 груп: ЛЖВ; дорослі та діти, що контактують із хворими ТБ; пацієнти на діалізі та особи з недостатньою масою тіла.

За визначенням ГРН, особи з груп клінічного ризику, наприклад, пацієнти, що починають АМБТ, пацієнти, що перебувають на діалізі, пацієнти, які готуються до трансплантації органів або кісткового мозку, а також пацієнти з силікозом, матимуть найбільшу користь від тестування та лікування ЛТБІ незалежно від епідеміологічних показників захворюваності на ТБ. ГРН

вважає, що користь від ПЛ ТБІ для зниження ризику прогресування захворювання зазвичай переважає потенційні негативні наслідки у цих групах; тому дана рекомендація отримала статус наполегливої, незважаючи на низьку або дуже низьку якість доказових даних.

ГРН дійшла висновку, що користь від проведення систематичного тестування на ЛТБІ та ПЛ ТБІ не завжди переважає негативні наслідки, у медичних працівників та студентів, іммігрантів з країн із високим рівнем поширеності ТБ, ув'язнених, бездомних та осіб, які споживають наркотичні засоби. Проте ГРН відзначила, що при нижчому ризику повторного інфікування користь переважає потенційний ризик. У 2019 р. рекомендацію було оновлено для можливості її впровадження як у країнах з високою, так і з низькою поширеністю ТБ, за умови врахування показників місцевої епідеміології, інфраструктури галузі охорони здоров'я, можливості надійного виключення активної форми ТБ, відсутності негативного впливу на щодо рівності під час надання медичних послуг та загальних пріоритетів галузі охорони здоров'я при ухваленні рішення щодо систематичного тестування на ЛТБІ та надання ПЛ ТБІ у цих групах населення. Найбільші переваги від впровадження цієї рекомендації отримають нещодавно інфіковані на ТБ особи, про що свідчитиме зміна результатів ТВГІ або ТШП з негативного до позитивного статусу (*див.* розділ 6.3). ГРН також дійшла висновку, що пріоритету слід надавати іммігрантам, які нещодавно прибули, особливо – з країн із вищими показниками поширеності ТБ, порівняно до осіб, що знаходяться у приймаючій країні, особливо протягом перших кількох років після в'їзду до країни.

Проте, незважаючи на доказові дані щодо вищого рівня поширеності ЛТБІ та захворювання на активну форму ТБ серед хворих на цукровий діабет, осіб, що надмірно споживають алкоголь, курців та осіб з недостатньою масою тіла, ГРН відзначила недостатню кількість даних клінічних досліджень щодо переваг та ризиків при проведенні систематичного тестування на ЛТБІ та надання ПЛ ТБІ.

ГРН дійшла висновку, що впровадження лише систематичного планового тестування і лікування у цих осіб не може гарантувати перевагу над потенційними негативними наслідками незалежно від епідеміологічних показників. Проте це не слід вважати загальною негативною рекомендацією щодо будь-якого варіанту тестування і лікування у цих популяціях, враховуючи особливості кожного конкретного випадку. ГРН погоджується, що визначення пріоритетності із врахуванням ризиків, місцевого та національного контексту буде прийнятним для осіб з ЛТБІ, а також для ключових зацікавлених сторін, зокрема лікарів та керівників програм. Було зазначено, що високий ризик передачі ТБ зберігається у певних популяціях, а саме – у медичних працівників, які безпосередньо працюють з пацієнтами (включно зі студентами), в ув'язнених (включно з персоналом закладів позбавлення волі), в іммігрантів з районів із більш високим рівнем поширеності ТБ, ніж у приймаючій країні[82], у бездомних та осіб, що споживають наркотичні засоби, тож ці групи отримують користь від ПЛ ТБІ незалежно від ризику повторного інфікування. ПЛ ТБІ слід належним чином

[82]ВООЗ щорічно проводить оновлення загальних оціночних показників захворюваності на ТБ в усіх країнах.

поєднувати з іншими профілактичними заходами програми, спрямованими на виявлення випадків активної форми ТБ, впровадження інфекційного контролю та надання своєчасного лікування при активній формі ТБ.

Рекомендації щодо впровадження

Адміністратори програм з ТБ та ВІЛ, а також інші зацікавлені сторони, у нормативній базі та документах щодо планування повинні чітко визначити групи населення, що потребують пріоритетного підходу у програмному веденні ЛТБІ. Такий підхід повинен забезпечити тривалий захист від прогресування до активної форми ТБ та охоплення максимальної кількості осіб груп ризику, тим самим обмежуючи продовження передачі, ризик повторного інфікування та поступово знижуючи показники захворюваності на ТБ. Під час зустрічі високого рівня ООН у 2018 р. держави-члени головної уваги приділили осередковим контактам та ЛЖВ. ГРН наголошує, що для забезпечення переваги користі над негативними наслідками у цих осіб, а також для максимально ефективного використання ресурсів, слід враховувати всі наявні доказові дані. Це може сприяти економії ресурсів всієї системи охорони здоров'я. Будь-які додаткові ресурси, необхідні для впровадження рекомендацій, не повинні розглядатися як перешкода, а навпаки, повинні стимулювати мобілізацію відповідних рівнів фінансування. ГРН наголошує на важливості забезпечення АРТ у ЛЖВ під час ПЛ ТБІ, тому необхідним є забезпечення загального доступу до АРТ відповідно до стратегії ВООЗ.

ПЛ ТБІ у ЛЖВ має бути основним компонентом комплексного пакету послуг при ВІЛ, надання яких повинні забезпечити національні програми боротьби з ВІЛ/СНІДу та надавачі послуг із лікування та догляду при ВІЛ. Послуги повинні бути узгоджені з надавачами послуг з ТБ. Ці послуги слід розглядати як складову комплексних заходів. Також слід враховувати, що деякі осередкові контакти та інші особи, які мають показання для ПЛ ТБІ (наприклад, особи на діалізі, ув'язнені), можуть мати позитивний ВІЛ-статус і тому потребуватимуть особливої уваги для зведення до мінімуму ймовірності розвитку активної форми ТБ.

Перед початком ПЛ ТБІ бажано підтвердити наявність ЛТБІ за допомогою тестування ТВГІ або ТШП, а також провести рентгенографію грудної клітки для виключення активної форми ТБ. У випадках неможливості проведення цих досліджень перед початком ПЛ ТБІ не слід відмовлятися відлікування, якщо у пацієнта була виключена наявність активного захворювання лише за клінічними ознаками (*див.* розділ 6.2). Під час планування програми на додачу до інших заходів слід враховувати можливість надання профілактичного лікування при МЛС-ТБ. Додавання компоненту щодо МЛС-ТБ у межах програмного управління профілактичним лікуванням ТБ (ПУПЛТ) потребує наявності всіх необхідних ресурсів, зокрема для виключення активної форми ТБ, проведення якісного тестування щодо медикаментозної чутливості (за умови наявності передбачуваного джерела), постачання необхідних лікарських засобів та проведення ретельного моніторингу для виявлення ускладнень і активної форми захворювання. Варіант профілактичного лікування при МЛС-ТБ розглянуто далі у розділі 6.4.

З виявленням осіб для тестування на ЛТБІ та проведенням ПЛ ТБІ пов'язані певні етичні аспекти.

По-перше, ЛТБІ – це безсимптомний та неінфекційний стан. Це відрізняє етичні зобов'язання від таких за наявності активної форми ТБ. Наприклад, відсутність негайного ризику передачі робить неетичним обмеження пересування хворих на ТБ, які відмовляються від лікування. Недостатня кількість доказових даних на користь проведення систематичного тестування і лікування у певних групах населення (наприклад, в осіб з цукровим діабетом або недостатньою масою тіла) не повинна призводити до відмови у наданні профілактичного лікування особам із захворюваннями, що мають підвищений ризик прогресування.

По-друге, оскільки відсутні тести для визначення індивідуального ризику розвитку активної форми ТБ можуть виникнути певні комунікативні проблеми. Отримання поінформованої згоди потребує ефективної адекватної комунікації з кожним пацієнтом для обговорення нездатності існуючих тестів на ЛТБІ визначити ризик прогресування у активну форму ТБ, індивідуальних особливостей, що на нього впливають, та очікуваного захисного ефекту від терапії порівняно до побічних реакцій. Процедура отримання поінформованої згоди повинна відповідати міжнародним стандартам прав людини, інформацію слід надавати різними мовами, враховуючи мовні навички пацієнта та його правовий статус. Про ризик і невизначеність слід повідомляти із врахуванням культурної та мовної прийнятності, зокрема це стосується осіб, чия рідна мова є іноземною для місцевого середовища, дітей, а також для осіб, що перебувають у в'язниці. Відгуки пацієнтів, отримані під час скринінгових програм, є корисними для обґрунтування впровадження.

По-третє, ЛТБІ непропорційно впливає на окремих осіб та групи людей, які вже знаходяться у скрутному становищі, зокрема через хворобу, соціально-економічний або правовий статус. Тому необхідно докласти зусиль для подолання нерівності доступу до медичних послуг із дотриманням прав людини, щоб уразливість цільових груп не перешкоджала їх доступу до скринінгу та лікування, а також не порушувала їхні права. Будь-які втручання для вразливих груп населення, зокрема засуджених, ув'язнених та дітей, повинні включати заходи для зменшення ризику стигматизації, а саме – захист конфіденційності персональних даних та отримання поінформованої згоди. ГРН звертає увагу, що статус особи – позитивний результат тестування на виявлення ЛТБІ або отримання ПЛ ТБІ – не повинен впливати на процедуру імміграції або ставати причиною відмови у в'їзді. Це слід відобразити у чинному законодавстві або інших правових нормах. Проведення тестування на ЛТБІ та надання ПЛ ТБІ має супроводжуватись неухильним дотриманням прав людини і етичних норм. Стратегія надання цих послуг повинна бути оцінена безпосередніми споживачами з етичного боку, а погляди та досвід груп населення, яких торкнулася ця проблема, зібрані після впровадження, мають бути враховані для попередження можливих неочікуваних наслідків та забезпечення актуальності доказової бази. Лікування ЛТБІ, орієнтоване на пацієнта, передбачає надання належної допомоги, не сприяючи виникненню додаткових проблем у маргіналізованих та вразливих групах населення; при лікуванні ТБ слід дотримуватись прав людини, гарантуючи мінімізацію додаткової стигматизації, дискримінації, порушення фізичної недоторканності або обмеження свободи пересування, прописані у законодавстві, з

дотриманням у стратегії та на практиці; люди, яким пропонують тестування та лікування, повинні усвідомлювати всі аспекти процесу отримання допомоги. Дані рекомендації повною мірою спираються на визначені принципи прав людини, такі як згода, непримусовість, конфіденційність.

Коментар Робочої Групи: Робоча Група рекомендує наведену нижче тактику діагностики ЛТБІ та ПЛ ТБІ серед визначених груп ризику.		
Групи підвищеного ризику, що підлягають тестуванню та лікуванню ЛТБІ	**Тактика щодо діагностики ЛТБІ***	**Періодичність призначення ПЛ ТБІ****
Особи з підвищеним ризиком прогресування від інфекції до активної форми ТБ		
ЛЖВ		
Діти віком старше 12 місяців, підлітки та дорослі з позитивним ВІЛ-статусом, які починають АРТ	Пропонувати ТШП та/або ТВГІ. Виключення активної форми ТБ.	Незважаючи на тяжкість імуносупресії і результати діагностики ЛТБІ, щонайменше одноразово протягом життя.
Вагітні з позитивним ВІЛ-статусом	Пропонувати ТШП та/або ТВГІ. Виключення активної форми ТБ.	Незважаючи на тяжкість імуносупресії і результати діагностики ЛТБІ, одноразово протягом життя.
Діти і дорослі з позитивним ВІЛ-статусом, які успішно вилікувалися від ТБ	Не призначати.	Одразу після завершення лікування ТБ, чутливого до основних АМБП.
Інші групи медичного ризику з негативним ВІЛ-статусом		
Діти і дорослі, які отримують лікування імуносупресантами, препаратами анти-ФНП-α, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, готуються до трансплантації	Тестування на ЛТБІ один раз на рік та за клінічними показаннями. Пацієнти, у яких планується проведення трансплантації органів чи кісткового мозку або терапії імуносупресантами, препаратами анти-ФНП-α,	Одноразово – за виявлення ЛТБІ.

органів чи кісткового мозку	проходять тестування до основного курсу лікування.	
Діти і дорослі із вродженими імунодефіцитними станами (незважаючи на те, чи проведена вакцинація БЦЖ)	Одноразово, потім – за клінічними показаннями.	Одноразово – за виявлення ЛТБІ.
Особи з ознаками силікозу та антракосилікозу	Рекомендувати.	Принаймні один раз за період спостереження. За прогресування фіброзних змін у легенях курс лікування ЛТБІ повторити.
Особи з підвищеною ймовірністю захворювання на ТБ		
Діти і дорослі, які мали контакт з бактеріально підтвердженим випадком легеневого ТБ та/або ТБ органів дихання	У момент виявлення індексного випадку: дітям – обов'язково, дорослим – пропонувати. За умови отримання негативного результату першого тестування дітям діагностику ЛТБІ повторюють двічі на рік упродовж двох років з моменту початку лікування або смерті останнього виявленого випадку ТБ в осередку. Виключення активної форми ТБ.	У момент виявлення індексного випадку призначається дітям і дорослим, незважаючи на результат тестування щодо ЛТБІ.
Ув'язнені та засуджені, працівники охорони сфери здоров'я, іммігранти з країн з великим тягарем ТБ, бездомні та особи, які вживають наркотичні засоби	Пропонувати тестування на ЛТБІ за клінічними/епідеміологічними показаннями.	Одноразово – за виявлення ЛТБІ.
Примітка. БЦЖ: бацила Кальметта–Герена (вакцина). *У випадках, коли рекомендовано проведення систематичного тестування на ЛТБІ, після виявлення позитивного результату обстеження не повторюють.		

**Відповідно до Модулю 1 «Профілактичне лікування ТБ» Зведеної настанови ВООЗ із ТБ 2020 р., на сьогодні немає жодних доказів щодо користі проведення повторних курсів ПЛ ТБІ, проте повторний початок ПЛ ТБІ може знадобитися за умови тривалого переривання терапії.

В осіб із цукровим діабетом, алкогольною залежністю, курців та людей з недостатньою масою тіла проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ не рекомендовано, якщо вони не відносяться до вищезазначених груп.

6.2. Виключення активної форми туберкульозу

Проведення профілактичного лікування у хворого на активну форму ТБ може затримати лікування захворювання та призвести до виникнення медикаментозної резистентності. Виключення активної форми ТБ до початку ПЛ ТБІ є одним з найважливіших етапів у лікуванні ЛТБІ. У цьому розділі розглянуто підходи до виключення активної форми ТБ та діагностики ЛТБІ в осіб, що зазнають найбільшого ризику інфікування, відповідно до ключових аспектів під час прийняття рішення, а саме: встановлення ВІЛ-статусу, визначення симптомів, осередкових контактів, інших факторів ризику, віку, отримання результатів тестування на ЛТБІ та виявлення відхилень за результатами рентгенографії грудної клітки (*див.* рисунок 6.1). Також коротко обговорено доказові дані та рекомендації, покладені до основи цих етапів діагностики.

ЛЖВ

Рекомендації

6.11. У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, слід провести скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Особи, в яких на момент обстеження відсутні такі симптоми як кашель, лихоманка, втрата маси тіла або нічна пітливість, навряд чи мають активну форму ТБ; їм слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від отримання ними АРТ.
(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

6.12. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про наявність будь-якого із симптомів –кашель, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість, можуть мати активну форму ТБ; в них слід провести тестування щодо наявності ТБ та інших захворювань і запропонувати профілактичне лікування за умови виключення активної форми ТБ.
(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

6.13. ЛЖВ, що отримують АРТ, може бути запропоновано проведення рентгенографії органів грудної клітки та профілактичне лікування за відсутності в них патологічних змін у результатах рентгенографії.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

6.14. Діти, що живуть з ВІЛ, які мають низький показник набору маси тіла[83], лихоманку чи кашель або контактіз хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти обстеження для виявлення ТБ та інших захворювань, що спричинюють виникнення зазначених симптомів. Якщо захворювання на ТБ виключено після проведення відповідного клінічного оцінювання згідно національних стандартів, цим дітям слід запропонувати ПЛ ТБІ незалежно від віку.
(Наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Перші дві рекомендації вже було наведено у настанові 2015 р. та оновлено у 2018 р. Третю рекомендацію щодо проведення рентгенографії органів грудної клітки вперше було опубліковано у 2018 р., що стало оновленням позиції, викладеної у настанові 2011 р. У 2011 р. ВООЗ було проведено систематичний огляд та метааналіз індивідуальних даних пацієнтів із визначенням симптомів для проведення скринінгу щодо діагностики активної форми ТБ у дорослих та підлітків: поєднання кашлю, втрати маси тіла, нічної пітливості та лихоманки на момент обстеження. За даними огляду, в умовах поширеності ТБ у 5% чутливість становила 79%, специфічність – 50%, а негативний прогноз – 97,7%. Більшість ЛЖВ з досліджень, включених до систематичного огляду, не отримували АРТ.

Під час оновлення настанови у 2018 р. було проведено систематичний огляд для порівняння результатів застосування чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у ЛЖВ, які отримували і не отримували АРТ. До цього огляду увійшли дані 17 досліджень. Загальна чутливість при застосуванні чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у ЛЖВ, які отримують АРТ, становила 51,0% (95% ДІ: 28,4; 73,2), а специфічність – 70,7% (95% ДІ: 47,7; 86,4), тоді як у ЛЖВ, які не отримували АРТ, загальна чутливість становила 89,3% (95% ДІ: 82,6; 93,6), а специфічність – 27,2% (95% ДІ: 17,3; 40,0). У двох дослідженнях на додачу до алгоритму скринінгу у ЛЖВ, які отримують АРТ, використовували результати рентгенограм грудної клітки з ознаками патології. Порівняно до використання лише симптоматичного скринінгу, було відзначено вищі показники загальної чутливості (84,6%; 95% ДІ: 69,7; 92,9), проте нижчі показники специфічності (29,8%; 95% ДІ: 26,3; 33,6).

В усіх дослідженнях середня поширеність ТБ у ЛЖВ, які отримували АРТ, становила 1,5% (міжквартильний діапазон: 0,6–3,5%). При поширеності ТБ в 1% негативний прогноз при застосуванні симптоматичного скринінгу становив 99,3%; додавання результатів рентгенограми грудної клітки з ознаками патології підвищувало негативний прогноз на 0,2%. Під час проведення огляду досліджень не було виявлено жодних даних щодо додавання рентгенографії грудної клітки до симптоматичного скринінгу у вагітних жінок.

[83]Недостатній набір маси тіла у цьому документі визначено як зареєстровану втрату маси тіла, дуже низькі показники маси тіла за віковими ознаками (<–3 за шкалою Z), недостатню масу тіла за віковими ознаками (<–2 за шкалою Z), підтверджену втрату маси тіла (>5%) з моменту останнього відвідування або вирівняння кривої зростання.

Під час проведення огляду доказових даних для настанови 2011 р. було виявлено обмежену кількість даних щодо скринінгу у дітей. Враховуючи ці дані кількох досліджень та експертну думку, попередньою ГРН було рекомендовано дотримання алгоритму скринінгу, що складався з виявлення низьких показників набору маси тіла, лихоманки, наявності кашлю та контакту з особою, хворою на ТБ. За даними систематичного огляду щодо визначення показників ефективності цього алгоритму скринінгу, проведеного для оновлення настанови 2018 р, було виявлено єдину публікацію – короткий звіт у матеріалах конференції з дослідження 176 ВІЛ-інфікованих дітей віком ≤12 років, госпіталізованих у Кенії. Показники чутливості у цьому дослідженні становили 100% (95% ДІ: 76,8; 100,0), а специфічності – 4,3% (95% ДІ: 1,8; 8,7).

ГРН було підтверджено, що у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, застосування чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ (поточний кашель, лихоманка, втрата маси тіла або нічна пітливість) є доцільним для виключення активної форми ТБ незалежно від отримання ними АРТ. Перед початком ПЛ ТБІ бажано підтвердити наявність ЛТБІ за результатами ТВГІ або ТШП. Було відзначено потенційні переваги врахування результатів рентгенографії органів грудної клітки з ознаками патології на додачу до скринінгу за цим алгоритмом, проте покращення якості діагностики було незначним. Крім того, широке використання рентгенографії органів грудної клітки під час скринінгу підвищить ризик отримання хибно-позитивних результатів, що потребуватиме проведення додаткових досліджень для виявлення ТБ та інших захворювань. Тому ГРН наголосила, що рентгенографію органів грудної клітки можна використовувати як додаткове дослідження тільки у випадку, якщо це не стане перешкодою для надання профілактичного лікування у ЛЖВ. Проведення цього дослідження не повинно бути вимогою для початку ПЛ ТБІ. Хоча не було виявлено жодного дослідження щодо додаткової ролі рентгенографії органів грудної клітки при діагностиці вагітних жінок, ГРН було зазначено, що проведення рентгенографії у ВІЛ-позитивних вагітних жінок також може бути корисним за умови використання технології запобігання шкідливого радіаційного опромінення для плоду.

Діти, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на ТБ в межах пакету стандартної медичної допомоги незалежно від того, чи отримують вони ПЛ ТБІ або АРТ. ГРН зазначила, що було виявлено значно меншу кількість даних про використання стандартного алгоритму скринінгу у дітей, що живуть з ВІЛ, порівняно до застосування цього методу у дорослих та підлітків. За даними єдиного дослідження відзначено, що алгоритм скринінгу симптомів, який зараз використовують у діагностиці дітей-ЛЖВ, є прийнятним, але відсутні жодні повідомлення щодо негативних наслідків або проблем, пов’язаних із застосуванням цього алгоритму, зокрема щодо необхідності додаткових ресурсів для його впровадження. Скринінг на основі симптомів зазвичай є прийнятним для осіб, які надають послуги, та хворих, а його застосування можливе навіть в умовах обмежених ресурсів. Тому ГРН було

вирішено надати наполегливої рекомендації щодо використання симптоматичного скринінгу у дітей-ЛЖВ. Особи, що мають один або декілька симптомів активної форми ТБ, повинні бути виключені. ГРН також зазначила, що лікарі повинні розширити диференційну діагностику, припустивши наявність інших захворювань, які можуть спричинити кашель, лихоманку та недостатність маси тіла у дітей з ВІЛ. Якщо не виявлено ознак активної форми ТБ і дитина-ЛЖВ не потребує лікування ТБ, їй слід запропонувати ПЛ ТБІ незалежно від віку. Проте діти віком до 12 місяців повинні отримувати ПЛ ТБІ тільки у випадку наявності в анамнезі контакту з хворим на ТБ та виключення активної форми ТБ відповідно до національних стандартів. Рекомендації щодо подальшого тестування на ТБ у ЛЖВ, що мають супутні клінічні ознаки, наведено в інших джерелах.

Осередкові контакти пацієнтів з активною формою ТБ: діти віком до 5 років[84]

Обґрунтування та доказові дані

У 2012 р. було проведено систематичний огляд для визначення чутливості та специфічності різних комбінацій одного або декількох симптомів та/або рентгенографії органів грудної клітки для скринінгу на бактеріологічно підтверджену активну форму ТБ легень в осіб з негативним та невідомим ВІЛ-статусом[85]. При оновленні цього огляду для настанови 2018 р. було виявлено тільки одне дослідження серед дітей молодшого віку (середній вік – 19,2 місяця), в якому проводили оцінювання різних симптомів, а саме – втрату маси тіла і тривалий кашель. У цьому дослідженні не обговорювали значення симптомів для виключення ТБ, проте проведення скринінгу на основі симптомів було визнано безпечною і здійсненною стратегією управління контактами у дітей навіть в умовах обмежених ресурсів. За даними моделювання в умовах високих показників поширеності ТБ, надання профілактичного лікування без тестування на ЛТБІ є економічно ефективним у дітей віком до 5 років. *Див.* також розділ 6.1 для отримання більш докладної інформації щодо рекомендацій з тестування та лікування ЛТБІ в цій групі ризику.

Коментар Робочої Групи:

Лікування та медичний нагляд за дітьми першого року життя, народженими від матерів із захворюванням на ТБ має включати:

- оцінювання загального стану новонародженого, у разі наявності медичних показань – скерування до профільного фахівця/педіатра;
- оцінювання ефективності АМБТ та ризик контагіозності матері новонародженого;
- організацію обстеження на ТБ членів родини новонародженого;
- проведення вакцинації БЦЖ за негативного ВІЛ-статусу дитини;
- вирішення питання про призначення ПЛ ТБІ у поєднанні

[84]Для тестування на ЛТБІ і профілактичного лікування ТБ через <5 років *див.* рекомендації в розділі 6.1 та алгоритм на рисунку 6.1.

[85]Виявлення ТБ за результатами тестування біологічного зразку за допомогою мікроскопії мокротиння, культурального дослідження або схваленого ВООЗ молекулярного тесту, наприклад, Xpert®MTB/RIF (тест для діагностики ТБ).

з піридоксином в дозі 5–10 мг/добу через 2 місяці після вакцинації БЦЖ.

Дозволяється грудне вигодовування дитини, якщо хвора на ТБ матір під контролем приймає ефективний режим АМБТ.

Мати і дитина повинні залишатися разом, дитина може перебувати на грудному вигодовуванні під час ПЛ ТБІ.

Діти першого року життя, які перебувають на грудному вигодовуванні під час лікування матері від активного ТБ або ЛТБІ, повинні отримувати піридоксин протягом всього періоду лікування матері.

Джерело: Операційна настанова ВООЗ щодо туберкульозу 2020. Модуль 1: Профілактика (https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906).

Осередкові контакти пацієнтів з активною формою ТБ: особи віком від 5 років та інші групи ризику

Рекомендація

6.15. Відсутність будь-яких симптомів ТБ та патологічних змін за результатами рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ у осередкових контактів з негативним ВІЛ-статусом віком від 5 років та інших груп ризику перед проведенням профілактичного лікування.
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Цю умовну рекомендацію, засновану на доказових даних дуже низької якості, було опубліковано у настанові 2018 р. Підґрунтям наведеної рекомендації були дані систематичного огляду, проведеного для настанови 2015 р., в якому було визначено чутливість та специфічність скринінгу на основі симптомів та/або рентгенографії органів грудної клітки для виключення активної форми ТБ в осіб з негативним та невизначеним ВІЛ-статусом. Для демонстрації різних алгоритмів скринінгу та діагностики щодо виключення активної форми ТБ було побудовано просту модель для порівняння, що складалася з наступних шести критеріїв скринінгу: 1) будь-який симптом ТБ; 2) будь-який кашель; 3) кашель протягом 2–3 тижнів; 4) патологічні зміни у результатах рентгенографії грудної клітки, що можуть свідчити про ТБ; 5) будь-які патологічні зміни у результатах рентгенографії грудної клітки; 6) комбінація патологічних змін у результатах рентгенографії грудної клітки та будь-якого симптому ТБ. При проведенні моделювання було припущено, що наявність патологічні зміни у результатах рентгенографії грудної клітки в поєднанні з будь-якими симптомами, що можуть свідчити про ТБ (тобто кашлем будь-якої етіології та тривалості, кровохарканням, лихоманкою, нічною пітливістю, втратою маси тіла, болем у грудях, задишкою та втомою), сприяло б отриманню найвищих показників чутливості (100%) та негативної прогностичної цінності (100%) для виключення ТБ. При підготовці настанови 2018 р. цей огляд був оновлено з акцентом на

осередкових контактах віком ≥5 років пацієнтів з ТБ легень у країнах з високим рівнем поширеності ТБ. За даними семи досліджень, в яких оцінювали точність критерію «патологічні зміни у результатах рентгенографії грудної клітки», сукупна чутливість становила 94,1% (95% ДІ: 85,8–97,7), а сукупна специфічність – 86,8% (95% ДІ: 79,7–91,7). За гіпотетичної чисельності населення з негативним ВІЛ-статусом у 10 000 та поширеності ТБ у 2%, при діагностиці з використанням будь-яких окремих симптомів, ТБ не буде виявлений у 54 пацієнтів з активним захворюванням, і їм буде запропоновано ПЛ ТБІ. На відміну від цього, за використання будь-яких результатів рентгенографії грудної клітки, що свідчать про патологічні зміни, 12 пацієнтам з активним ТБ буде запропоновано ПЛ ТБІ. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-яких результатів рентгенографії грудної клітки, що свідчать про патологію, не призведе до помилкового призначення ПЛ ТБІ у жодного пацієнта з активною формою ТБ. В умовах поширеності ТБ у 2% при використанні для скринінгу лише будь-яких симптомів ТБ знадобиться обстеження 16 додаткових пацієнтів, які не є хворими на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ, тоді як при використанні будь-яких результатів рентгенографії органів грудної клітки, що свідчать про патологію, знадобиться обстеження 7 додаткових пацієнтів, які не є хворими на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-яких результатів рентгенографії органів грудної клітки, що свідчать про патологію, призведе до підвищення кількості осіб, які потребуватимуть обстеження на ТБ, до 15 додаткових пацієнтів, в яких немає активного ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ. На підсумок слід зазначити, що алгоритм скринінгу, в якому використовують будь-які симптоми ТБ та будь-які результати рентгенографії органів грудної клітки, що свідчать про патологію, ймовірніше забезпечить високу чутливість. Це означає, що відсутність будь-яких симптомів ТБ та патологічних змін у результатах рентгенографії органів грудної клітки можна використовувати для виключення активної форми легеневого ТБ до початку ПЛ ТБІ в осіб, що є осередковими контактами.

ГРН зазначила брак нових даних та узгодила продовження використання наявних алгоритмів, заснованих на симптомах, для дітей, що є осередковими контактами осіб, хворих на ТБ. ГРН знову наголосила, що у національних стандартах має бути зазначено, проведення яких саме досліджень є необхідним для виключення активної форми ТБ. Було зазначено, що скринінг контактів дитячого віку може включати тестування на ЛТБІ та рентгенографію органів грудної клітки, хоча відсутність таких досліджень не повинна бути перешкодою ані для діагностики активної форми ТБ, ані для надання ПЛ ТБІ. За відсутності результатів цих досліджень лише клінічного обстеження буде достатньо для прийняття рішення щодо початку ПЛ ТБІ, особливо у дітей до осередкових5 років, які мали осередкові контакти з пацієнтами з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень.

ГРН дійшла висновку, що питання затвердження складу скринінгу – лише з симптоматичного алгоритму або з додаванням рентгенографії органів грудної клітки – мають вирішувати керівники програм, а сам скринінг повинен бути прийнятним для осіб, які проходять дослідження. Отримання результатів

рентгенографії органів грудної клітки може підвищити впевненість медичних працівників у виключенні активної форми ТБ та зменшити ризик помилкового призначення ПЛ ТБІ.

Рекомендації щодо впровадження

На Рисунку 6.1 наведено алгоритм тестування і лікування ЛТБІ окремо для ЛЖВ, осередкових контактів або інших осіб, що мають ризик виникнення ЛТБІ.

Застосування чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у ЛЖВ рекомендовано при кожному відвідуванні медичного закладу або контактуванні з медичним працівником для забезпечення раннього виявлення активної форми ТБ. Слід враховувати й інші клінічні ознаки (наприклад, недостатній набір маси тіла у вагітних жінок). Інші захворювання, про наявність яких може свідчити будь-який з чотирьох симптомів, повинні бути досліджені відповідно до національних стандартів і належної клінічної практики. Особи, в яких не виявлено активну форму ТБ, повинні пройти профілактичне лікування.

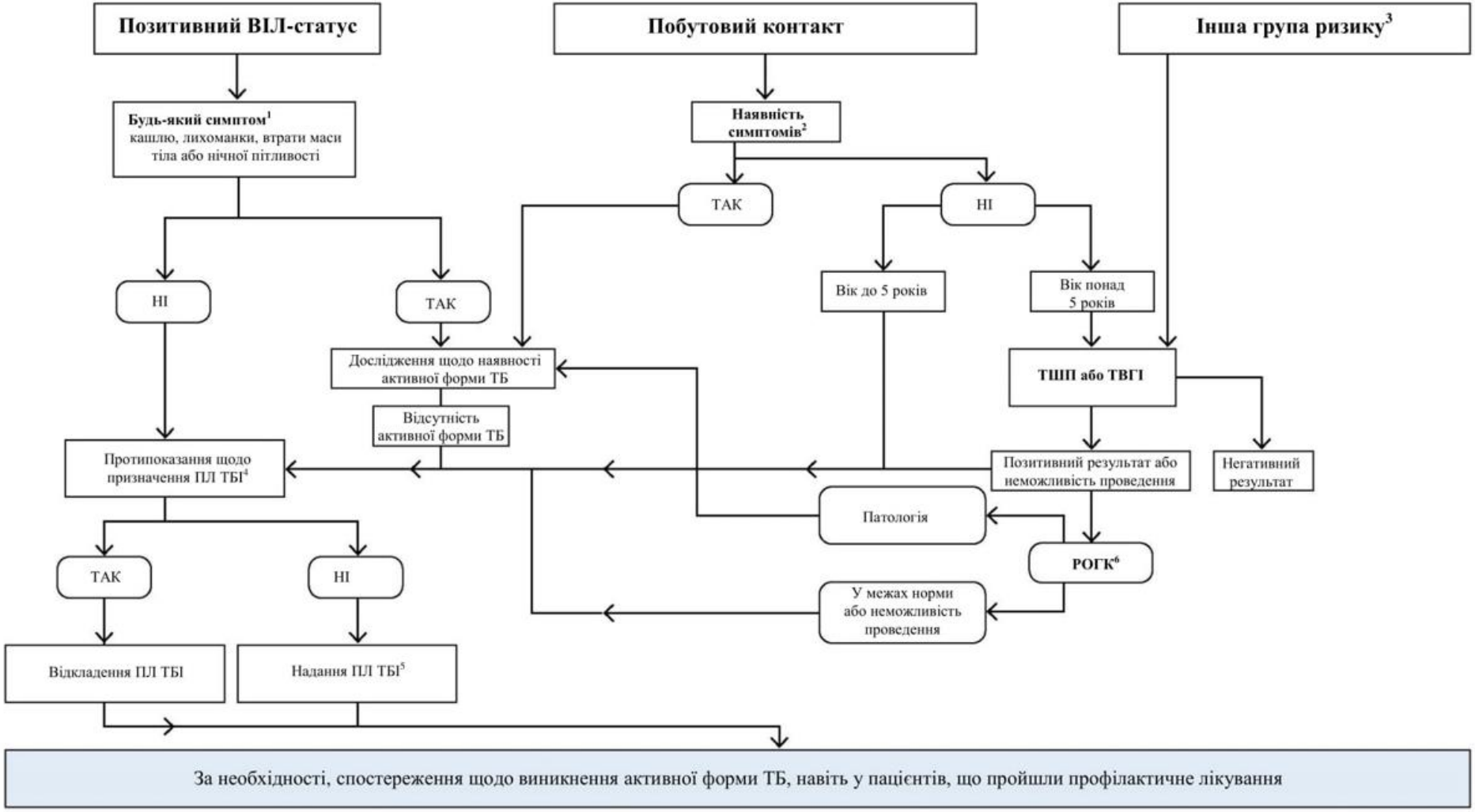
В умовах недоступності рентгенографії та отримання експертного висновку відсутність будь-яких симптомів ТБ можна вважати достатнім для початку ПЛ ТБІ. Це забезпечить найвищі показники чутливості алгоритму симптоматичного скринінгу, негативна прогностична цінність буде також високою за більшості випадків. Додавання до алгоритму симптоматичного скринінгу результатів рентгенограми органів грудної клітки з ознаками патології підвищить вимоги до матеріально-технічного забезпечення та інфраструктури, витрати для окремих осіб та медичних служб, а також потребуватиме наявності кваліфікованого персоналу. Оптимальну частоту проведення рентгенографії органів грудної клітки під час регулярного скринінгу у ЛЖВ щодо наявності ТБ не визначено. Проведення рентгенографії органів грудної клітки на додачу до симптоматичного скринінгу під час кожного відвідування є значним тягарем для пацієнта та системи охорони здоров’я. Менеджери програм повинні визначати протокол та періодичність його призначення з урахуванням місцевих епідеміологічних даних, інфраструктури та ресурсів системи охорони здоров’я. Для інтерпретації результатів рентгенограми органів грудної клітки необхідним є забезпечення радіологами або іншими фахівцями, що мають належну кваліфікацію.

ГРН зазначила, що наявність результатів рентгенограми органів грудної клітки не повинна бути обов’язковою умовою або перешкодою для початку ПЛ ТБІ у ЛЖВ через потребу у додаткових ресурсах, враховуючи незначні переваги з огляду на негативну прогностичну цінність. І навпаки, у ЛЖВ з низькою кількістю клітин CD4 можливою є наявність активної форми ТБ, незважаючи на результати рентгенографії органів грудної клітки без ознак патологічних змін. У ЛЖВ, що мають будь-який з чотирьох симптомів або патологічні зміни у результатах рентгенографії органів грудної клітки, можливою є наявність активної форми ТБ, тому у них слід провести дослідження щодо виявлення ТБ та інших захворювань. Для початкового діагностичного тестування слід використовувати Xpert®MTB/RIF.

Не слід відкладати профілактичне лікування в особи з відсутністю симптомів ТБ, але наявністю ризику інфікування, якщо проведення тестування на ЛТБІ та/або рентгенограми грудної клітки є неможливим. Деякі люди можуть мати подвійний ризик (наприклад, ЛЖВ, які також контактують з хворими на ТБ), що необхідно враховувати при відборі пацієнтів, як наведено на рисунку 6.1.

Вкрай важливим є забезпечення належного подальшого спостереження і виявлення ознак ТБ та інших захворювань у осередкових контактів, що мають патологію у результатах рентгенографії органів грудної клітки або симптоми ТБ. Дослідження слід проводити відповідно до національних настанов із дотриманням належної клінічної практики. Особи, в яких не виявлено ознак активної форми ТБ, повинні пройти профілактичне лікування. Хоча проведення тестування на ЛТБІ не є вимогою для початку ПЛ ТБІ, воно може бути проведено, за умови доступності, в межах скринінгу (*див.* розділ 6.3). Наявність у попередньому анамнезі ТБ або ПЛ ТБІ не повинна бути протипоказанням для ПЛ ТБІ у разі виявлення контакту після виключення повторного інфікування. Такі особи, зокрема пацієнти з фіброзним ураженням у результатах рентгенографії, можуть мати підвищений ризик прогресування захворювання. Вибір ПЛ ТБІ також залежить від наявності протипоказань (наприклад, наявності активного гепатиту; симптомів периферичної нейропатії при лікуванні із застосуванням ізоніазиду) та врахування ризику взаємодії лікарських засобів (*див.* розділ 6.4).

Рисунок 6.1. Алгоритм тестування на ЛТБІ та призначення ПЛ ТБІ в осіб з груп ризику



Примітка. РОГК: рентгенографія органів грудної клітки.

ВІЛ-позитивні діти віком до одного року за відсутності симптомів повинні отримувати лікування ЛТБІ лише у випадку, якщо вони є осередковими контактами хворих на ТБ. Можливим є використання ТШП або ТВГІ для виявлення ЛЖВ, які отримають найбільшу користь від профілактичного лікування. Можливим є проведення рентгенографії органів грудної клітки у ЛЖВ, які проходять АРТ, до початку лікування ЛТБІ.

Будь-який кашель, лихоманка або нічна пітливість, кровохаркання, втрата маси тіла, біль у грудях, задишка або втомлюваність. У дітей віком до 5 років також слід виключити анорексію, затримку розвитку, неправильне харчування, зниження активності або грайливості, а також наявність симптомів.

[3]Включно з силікозом, діаліз, терапію інгібітором ФНП, підготовку до трансплантації чи інші фактори ризики, зазначені у національній настанові.

[4]Включно з гострим або хронічним гепатитом; периферичною нейропатією (якщо застосовують ізоніазид); регулярним та надмірним споживання алкоголю. Вагітність або наявність ТБ в анамнезі не є протипоказаннями.

[5]Режим обирають із врахуванням віку, штаму (чутливість до лікарських засобів), ризику виникнення токсичності, доступності та вподобань.

[6]Рентгенографію органів грудної клітки, можливо, було проведено раніше у складі розширеного обстеження для виявлення активного ТБ.

6.3. Тестування для виявлення латентної туберкульозної інфекції

Проведення тестування на ЛТБІ підвищує ймовірність у тому, що пацієнти, які потребують лікування, отримають від нього користь. Проте не існує «золотого стандарту» для діагностики ЛТБІ. Обидва наявні на сьогодні тести – ТШП та ТВГІ – є непрямими і можуть виявляти інфікованість ТБ тільки у імунокомпетентних осіб. Отримання окремо лише позитивного результату тесту, проведеного за будь-яким методом, не є надійним показником прогресування до захворювання на активну форму ТБ. Далі у цьому розділі розглянуто доказові дані та рекомендації щодо тестування на ЛТБІ.

Рекомендація

6.16. При тестуванні для виявлення ЛТБІ можна використовувати ТШП або ТВГІ.
(Наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Наведену рекомендацію вперше були опубліковано у настанові ВООЗ 2018 р. Було проведено оновлення попереднього систематичного огляду з метою порівняння прогностичних показників використання тестів ТВГІ та ТШП для виявлення випадків активної форми ТБ у країнах із показником захворюваності на ТБ>100/10 000 населення. До цього огляду увійшли лише дані тих досліджень, в яких порівнювали ТШП з ТВГІ при застосуванні у визначеній популяції (прямі порівняльні дослідження). Було визначено показники ризику щодо ТБ у людей з позитивними та негативними результатами ТШП та ТВГІ.

Було виявлено 5 проспективних когортних досліджень за участі 7 769 осіб; 4 з них було виявлено нещодавно. Три дослідження було проведено у Південно-Африканській Республіці, два – в Індії. До досліджень було включено ЛЖВ, вагітних жінок, підлітків, медичних працівників та осіб, осередковимякі перебували в осередковому контакті. Загальний показник відношення шансів для ТШП становив 1,49 (95% ДІ: 0,79; 2,80), а для ТВГІ – 2,03 (95% ДІ: 1,18; 3,50). Незважаючи на отримання дещо вищих показників при застосуванні ТВГІ, ніж ТШП, показники 95% ДІ при оцінюванні ТШП та ТВГІ частково збігалися і були неточними. Крім того, було отримано недостатню кількість доказових даних щодо прогностичної цінності застосування тестів у конкретних популяціях, що входять до групи ризику.

Розглянуті доказові дані та рекомендації стосувалися тільки використання двох комерційно доступних тестів ТВГІ (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube та T-SPOT®.TB). ГРН дійшла висновку, що при порівнянні застосування ТШП та ТВГІ у визначеній групі населення не виявлено достатньої кількості доказових даних для надання переваги використанню певного тесту для прогнозу прогресування до активної форми ТБ. Проведення ТШП може потребувати значно меншого обсягу ресурсів, ніж ТВГІ, а її

використання може бути більш звичним для практиків в умовах обмежених ресурсів; проте періодично виникає глобальний дефіцит туберкуліну, що обмежує перспективи його застосування у ПУПЛТ.

ГРН також зазначила, що рівність доступу до послуг може впливати на вибір використовуваного тесту. Вподобання осіб, що проходять тестування, і можливості програм боротьби з ТБ залежать від декількох факторів, а саме – потреби у належному обладнанні лабораторії (наприклад, для проведення ТВГІ), наявності можливих додаткових витрат для осіб, що мають пройти тестування (наприклад, транспортні витрати), та програм (наприклад, для інфраструктури і тестування). ГРН наполегливо рекомендовано застосування цих двох тестів, що є еквівалентними варіантами з відносно схожими перевагами та недоліками.

ГРН наголошує, що проблему глобального дефіциту туберкуліну слід терміново вирішувати, і закликає до розширення інвестування для дослідження нових варіантів ТШП, що матимуть вищі показники прогностичної цінності.

ГРН попереджає, що неналежна якість цих тестів може привести до отримання хибно-негативних результатів, особливо у дітей молодшого віку та пацієнтів з імуносупресією, зокрема у ЛЖВ з низькими показниками кількості клітин CD4. ГРН наголошує на необхідності проведення тестування для визначення недавньої конверсії від негативного до позитивного статусу, особливо у контактів осіб з ТБ легень, що є доцільним для проведення ПЛ ТБІ. Проте, за даними нещодавно проведеного у ВША дослідження серед медичних працівників, які пройшли серійне тестування на ЛТБІ, відзначено, що перехід з негативного до позитивного статусу і навпаки частіше виявляють за допомогою ТВГІ, ніж ТШП. Тож, для інтерпретації серійних тестувань на ЛТБІ також необхідно враховувати клінічні дані.

Хоча дані деяких досліджень свідчать про інше, ГРН дотримується визначеної раніше позиції, що ЛЖВ з позитивним результатом тесту на ЛТБІ отримують більше користі від ПЛ ТБІ, ніж ЛЖВ з негативним результатом цього тестування. За умови доступності, можливим є проведення цього тесту для виявлення осіб з ЛТБІ. Проте, враховуючи доказові дані, ГРН наголошує, що тестування за допомогою ТШП або ТВГІ для виявлення ЛТБІ не повинно бути обов’язковою умовою для початку ПЛ ТБІ у ЛЖВ та осередковихконтактів віком до 5 років, особливо в умовах з високим рівнем захворюваності на ТБ (наприклад, понад 100 випадків ТБ на 100 000 населення), оскільки користь профілактичного лікування значною мірою переважає ризики. За отримання негативного результату тестування на ЛТБІ в осіб цих двох груп, а також в ВІЛ-негативних дітей першого року життя, що перебували в осередковому контакті, необхідне індивідуальне оцінювання потенціальної користі і негативних наслідків ПЛ ТБІ.

Коментар Робочої Групи:

З огляду високий ризик розвитку активного туберкульозу у ЛЖВ в Україні (у 2019 році серед 17 тисяч ЛЖВ, які були взяті під медичний нагляд, у 20,3% (3456) було виявлено активний туберкульоз), Робоча Група зробила висновок про значну потенційну користь, яку отримують ЛЖВ, незважаючи на результати тестування, і рекомендує проводити ПЛ ТБІ без попереднього тестування на ЛТБІ.

Рекомендації щодо впровадження

Для виявлення осіб з найбільшим ризиком розвитку активної форми ТБ необхідним є проведення тестування на ЛТБІ. Проте це не стосується ЛЖВ та осередкових контактів віком до 5 років. У осередкових контактів з негативним ВІЛ-статусом віком від 5 років, а також в осіб інших груп ризику, рекомендовано проведення тестування на ЛТБІ, проте відсутність його результатів не повинна бути перешкодою для надання ПЛ ТБІ в осіб, що зазнають найбільшого ризику.

ГРН було зазначено, що при виборі варіанту тестування на ЛТБІ слід враховувати наявність і доступність тестів. Також слід враховувати структуру системи охорони здоров'я, можливість впровадження та вимоги до інфраструктури.

Враховуючи наведені вище дані, на підвищення рентабельності застосування ТВГІ та ТШП головним чином впливає їх точність. БЦЖ відіграє вирішальну роль у зниженні специфічності ТШП. Проте ГРН зазначено, що вплив вакцинації БЦЖ на показники специфічності ТШП залежить від штаму вакцини, віку, в якому проводили щеплення, та кількості введених доз. Коли щеплення БЦЖ проводять при народженні, як це прийнято у більшості країн, вплив на результати ТШП є варіабельним і зазвичай обмеженим. Тому ГРН погодилась, що БЦЖ лише незначною мірою впливає на інтерпретацію результатів ТШП впродовж життя; отже, наявність щеплення БЦЖ не повинна бути визначальним фактором при виборі тесту.

Порівняно до ТШП, проведення тестів ТВГІ потребує більших фінансових витрат та наявності відповідних лабораторій. При виборі тесту слід враховувати експлуатаційні труднощі. Наприклад, ТВГІ потребує проведення внутрішньовенної ін'єкції, що може викликати певні труднощі, особливо у дітей молодшого віку; для його проведення знадобиться наявність належної лабораторної інфраструктури, технічних навичок та вартісного обладнання; тест має нижчі показники чутливості у дітей віком до 2 років та в осіб з позитивним ВІЛ-статусом. Проте проведення тесту ТВГІ потребує лише одного відвідування (хоча, можливо, знадобиться повторне відвідування для отримання результату). ТШП потребує менших витрат, її можна зробити у польових умовах, але тест має вимоги до «холодового ланцюга» та потребує двох відвідувань закладу для проведення внутрішньошкірної ін'єкції, зчитування та інтерпретації результатів. Ще однією практичною перевагою ТВГІ перед ТШП є його несприйнятливість до бустер-ефекту, тобто цей тест

не потребує двоетапного підходу, необхідного у випадках, коли реакція на ТШП слабшає з моменту інфікування.

Ані ТШП, ані ТВГІ не слід використовувати для діагностики при підозрі щодо наявності активної форми ТБ.

Коментар Робочої Групи:

Наразі в Україні основним методом діагностики ЛТБІ є ТШП (проба Манту), до тесту ТВГІ доступ обмежений (в наявності у деяких регіонах на базі протитуберкульозних закладів, а також у приватних лабораторіях за кошти пацієнтів).

6.4. Варіанти профілактичного лікування туберкульозу

Профілактичне лікування ТБ, спричиненого штамами, що ймовірно є чутливими до лікарських засобів, можна розділити на два типи: монотерапія із застосуванням ізоніазиду протягом принаймні 6 місяців (ПЛІ) та лікування за схемами, до складу яких входить рифаміцин (рифампіцин або рифапентин). ПЛІ є найбільш поширеною формою ПЛ ТБІ, проте застосування короткострокової схеми лікування із застосуванням рифаміцину має очевидні переваги. Профілактичне лікування МЛС-ТБ потребує іншого підходу з використанням фторхінолону або інших препаратів другого ряду. Рекомендації щодо призначення цих варіантів лікування, а також умов їх застосування, розглянуто у різних частинах даного розділу.

Рекомендації

6.17. Для лікування ЛТБІ незалежно від ВІЛ-статусу рекомендовано такі варіанти: прийом ізоніазиду щодня протягом 6 або 9 місяців, застосування схеми «рифапентин + ізоніазид» щотижня протягом 3 місяців або призначення схеми «ізоніазид + рифампіцин» щодня протягом 3 місяців *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*. Також можливим є призначення альтернативних варіантів: застосування схеми «рифапентин + ізоніазид» щодня протягом 1 місяця або прийом рифампіцину щодня протягом 4 місяців.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

6.18. В умовах високого рівня передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які мають невизначений або позитивний результат тестування щодо наявності ЛТБІ і навряд чи мають активну форму ТБ, повинні отримати ПЛІ з прийомом щодня принаймні протягом 36 місяців. В умовах з високими показниками передачі ТБ ПЛІ з прийомом щодня протягом 36 місяців слід призначати незалежно від отримання ними АРТ, ступеня імуносупресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності згідно національного протоколу.
(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

Схеми лікування із застосуванням ізоніазиду та рифаміцину

Обидві рекомендації вже було включено до настанови ВООЗ 2015 р. У попередніх настановах ВООЗ було надано наполегливого статусу

рекомендації щодо альтернатив схемі 6H, заснованих на доказових даних низької або високої якості. У 2019 р. ГРН внесла зміни до формулювання цієї рекомендації через додавання двох нових умовних рекомендацій щодо застосування 1HP та 4R у буль-яких умовах.

Ці нові рекомендації засновані, відповідно, на доказових даних низької або помірної якості. Крім того, замість попередньої тривалості лікування протягом 3–4 місяців ВООЗ було рекомендовано тривалість 3 місяці для 3HR та 4 місяці – для 4R, що відображає звичайну тривалість лікування за цими схемами, що зараз використовується. Три попередні рекомендації щодо схем лікування 6H, 3HR в осіб віком до 15 років та 3HP в умовах високого рівня поширеності ТБ, які було окремо наведено у попередній настанові, зараз представлено як альтернативні варіанти ПЛ ТБІ. Таким чином, після перегляду рекомендацій стало можливим застосування усіх варіантів ПЛ ТБІ без дотримання раніше зазначених обмежень.

Обґрунтування та доказові дані

Щоденна монотерапія із застосуванням ізоніазиду

У низці систематичних оглядів було продемонстровано ефективність щоденної монотерапії із застосуванням ізоніазиду протягом шести місяців та більше у різних групах населення за різних умов. За результатами систематичного огляду РКД за участі ЛЖВ, відзначено, що застосування ПЛІ знижує на 33% загальний ризик захворюваності на ТБ (ВР: 0,67; 95% ДІ: 0,51; 0,87), а ефективність профілактичного лікування в осіб з позитивним результатом ТШП сягає 64% (ВР: 0,36; 95% ДІ: 0,22; 0,61). Також було відзначено, що ефективність 6-місячної схеми лікування суттєво не відрізняється від ефективності щоденної 12-місячної монотерапії із застосуванням ізоніазиду (ВР: 0,58; 95% ДІ: 0,3; 1,12). За результатами нещодавно проведеного систематичного огляду РКД також було виявлено значне зниження показників захворюваності на ТБ в осіб, що отримували 6-місячну схему, порівняно до групи плацебо (ВШВШ: 0,65; 95% ДІ: 0,50; 0,83). Контрольованих клінічних досліджень із порівнянням щоденної монотерапії із застосуванням ізоніазиду протягом 9 місяців (9H) та 6H не було знайдено. Проте, за даними повторного аналізу та моделювання проведених у 1950–1960-х рр. Службою Охорони Здоров'я ВША випробувань щодо застосування ізоніазиду, було виявлено, що ефективність застосування ізоніазиду поступово зростає, за умови його призначення терміном до 9–10 місяців, з подальшою стабілізацією ефекту. Тому схему 9H залишили у рекомендованих варіантах ПЛ ТБІ як альтернативу призначенню схеми 6H.

Щодо другої рекомендації, було проведено систематичний огляд та метааналіз трьох РКД у ЛЖВ в умовах високої поширеності та передачі ТБ, за даними якого встановлено, що тривала ПЛІ може знизити ризик розвитку активної форми ТБ на 38% більше ніж за 6-місячна терапія. Найвищі показники ефективності лікування відзначено в осіб з позитивними результатами ТШП (49% – щодо прогресування до активної форми ТБ та 50% – щодо попередження смертельного наслідку). В осіб з негативним результатом ТШП обидва показники були несуттєвими, хоча відзначено

зниження на 27% показників захворюваності на ТБ. У двох з розглянутих досліджень АРТ не проводили, а в третьому дослідженні показники охоплення АРТ на початку були низькими, але підвищувались протягом спостереження.

Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом трьох місяців (3HR)

За даними систематичного огляду, оновленого у 2017 р., при застосуванні схеми «рифампіцин + ізоніазид» щоденно протягом 3–4 місяців виявлено подібні до 6-місячного прийому ізоніазиду ефективність і профіль безпеки. Тому попередньою ГРН було визначено наполегливу рекомендацію щодо призначення схеми «рифампіцин + ізоніазид» щоденно як альтернативи застосуванню ізоніазиду в умовах захворюваності на ТБ<100/100 000 населення. Під час проведення нового огляду для порівняння ефективності застосування схеми «рифампіцин + ізоніазид» щодня протягом 3 місяців та призначення ізоніазиду протягом 6 або 9 місяців у дітей було виявлено одне РКД та два обсерваційні дослідження. За даними РКД, було відзначено відсутність клінічних проявів захворювання в обох групах, а появу рентгенологічних змін, що могли бути зумовлені туберкульозом, використовували як непрямий показник активної форми ТБ. Частота появи таких змін була нижчою в учасників, які отримували щоденну схему «рифампіцин + ізоніазид», ніж було в осіб, що отримували ізоніазид протягом 9 місяців (ВР: 0,49; 95% ДІ: 0,32; 0,76. Також було відзначено нижчий ризик виникнення ускладнень (ВР: 0,33; 95% ДІ: 0,20; 0,56) та вищий рівень прихильності до лікування (ВР: 1,07; 95% ДІ: 1,01; 1,14) у дітей, що отримували щоденну схему «рифампіцин + ізоніазид». Подібні висновки було отримано під час проведення обсерваційних досліджень.

Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом чотирьох місяців (4HR)

У попередньому систематичному огляді, проведеному для настанови щодо ЛТБІ 2015 р. та оновленому у 2017 р., було виявлено подібну ефективність щоденного призначення рифампіцину протягом 3–4 місяців та 6Н (ВШВШ: 0,78; 95% ДІ: 0,41; 1,46). За даними огляду, в осіб, що отримували щодня рифампіцин протягом 3–4 місяців, ризик виникнення гепатотоксичності був нижчим, ніж в осіб, що отримували монотерапію із застосуванням ізоніазиду (ВШВШ: 0,03; 95% ДІ: 0,00; 0,48).

У 2019 р. ГРН було розглянуто доцільність застосування схеми 4R в умовах високої поширеності ТБ, враховуючи результати РКД, в якому використовували схему 4R оцінювали у порівнянні з 9Н у дорослих та дітей з країн із зазначеними епідеміологічними умовами. В учасників дослідження віком від 17 років різниця у частоті виявлення підтверджених випадків ТБ між групами 4R та 9Н (схема 4R проти 9Н) становила <0,01 випадку на 100 людино-років (95% ДІ: –0,14; 0,16); різниця у показниках завершення лікування становила 15,1% (95% ДІ: 12,7; 17,4); різниця виникнення побічних реакцій класу тяжкості 3–5 становила –1,1% (95% ДІ: –1,9; –0,4). В учасників дослідження віком від 18 років різниця у частоті виявлення підтверджених випадків активної форми ТБ за схемою 4R проти 9Н становила –0,37 випадку на 100 людино-років (95% ДІ, –0,88; 0,14); різниця у показниках завершення лікування становила 13,4% (95% ДІ: 7,5; 19,3); різниця виникнення побічних

реакцій через застосування лікарських засобів з припиненням лікування становила –0,0 (95% ДІ; –0,1; 0,1).

Щоденний прийом рифапентину та ізоніазиду протягом одного місяця (1HP)

У 2019 р. ГРН розглянула дані єдиного опублікованого дослідження щодо застосування схеми 1HP: фази 3 рандомізованого відкритого порівняльного дослідження щодо ефективності та безпечності застосування схеми 1HP та 9H тільки у ЛЖВ, які перебували у районах з високими показниками поширеності ТБ або у яких підтверджено наявність ЛТБІ. До випробування було залучено осіб віком від 13 років, які не були вагітними або не годували грудьми. Критерієм того, що ефективність досліджуваної схеми була не нижчою за 9H, було вибрано верхню межу 95% ДІ для міжгрупової різниці в кількості випадків на 100 людино-років була менше 1,25. Серед усіх учасників дослідження різниця захворюваності на ТБ (враховуючи смертельні наслідки з будь-яких причин) між 1HP і 9H становила –0,02 на 100 людино-років (95% ДІ: –0,35; +0,30); ВР у показниках завершення лікування 1HP та 9H становив 1,04 (95% ДІ: 0,99; 1,10); ВР виникнення побічних реакцій класу 3–5 становив 0,86 (95% ДІ: 0,58; 1,27); ВР смертного наслідку з будь-якої причини становив 0,75 на користь застосування схеми 1HP (95% ДІ: 0,42; 1,31); ВР виникнення резистентності до ізоніазиду та рифампіцину становив, відповідно, 1,63 (95% ДІ: 0,17; 15,99) та 0,81 (95% ДІ: 0,06; 11,77). Таким чином, загалом не нижчі показники ефективності, як це визначено у протоколі дослідження, було продемонстровано у модифікованій популяції пацієнтів, що почала отримувати лікування. Не нижчу ефективність було також визначено у підгрупі осіб (як чоловіків, так і жінок) з підтвердженою ЛТБІ (різниця у показниках захворюваності на 100 людино-років становила 0,069: від –0,830 до 0,690), а також в ЛЖВ, незважаючи на те, чи отримували вони АРТ на початку дослідження. Група пацієнтів з кількістю клітин CD4<250 клітин/мм^3 була невеликою, що не дозволило ані підтвердити, ані спростувати різницю в ефективності за схемою 1HP.

Прийом рифапентину та ізоніазиду один раз на тиждень протягом трьох місяців (3HP).

Під час оновлення настанови 2018 р. було проведено систематичний огляд для порівняння ефективності застосування 3HP та монотерапії з призначенням ізоніазиду. До огляду увійшли чотири РКД, дані яких було проаналізовано за трьома підгрупами: дорослі з ВІЛ-інфекцією, дорослі без ВІЛ-інфекції та діти і підлітки, яких не можливо було поділити за ВІЛ-статусом через відсутність відповідних досліджень.

До двох РКД було залучено дорослих ЛЖВ з Південно-Африканської Республіки, Перу і ряду країн, де показник захворюваності на ТБ становив <100/100 000 населення. Істотної різниці у показниках захворюваності на активну форму ТБ серед учасників, що отримували схеми 3HP та 6H або 9H, не виявлено (ВР: 0,73; 95% ДІ: 0,23; 2,30). Крім того, ризик розвитку гепатотоксичності був значно нижчим при застосуванні схеми 3HP у дорослих ЛЖВ (ВР: 0,26; 95% ДІ: 0,12; 0,55) та в осіб без ВІЛ-інфекції (ВР: 0,16; 95%

ДІ: 0,10; 0,27). При застосуванні схеми лікування 3HP також відзначено вищі показники завершення лікування в усіх підгрупах (дорослі з ВІЛ-інфекцією – ВР: 1,25; 95% ДІ: 1,01; 1,55; дорослі без ВІЛ-інфекції – ВР: 1,19; 95% ДІ: 1,16; 1,22; діти та підлітки – ВР: 1,09; 95% ДІ: 1,03; 1,15). В одному РКД проводили порівняння між застосуванням схеми 3HP та проведенням безперервної монотерапії ізоніазидом у дорослих ЛЖВ. Істотної різниці у показниках захворюваності на ТБ не було виявлено; проте під час аналізу кожного з протоколів було відзначено нижчий рівень інфікування або смертності від ТБ при безперервному застосуванні ізоніазиду. В усіх дослідженнях лікування за схемою 3HP надавали під безпосереднім наглядом. У дослідженні із застосуванням схеми 3HP у 112 вагітних жінок показники самовільних абортів та вроджених дефектів були аналогічними до таких у загального населення ВША.

Рекомендації щодо впровадження

Рішення щодо визначення схеми лікування не повинно обмежуватися даними, отриманими в ході дослідження (наприклад, 1HP замість 9H). ГРН визнає, що користь всіх рекомендованих варіантів лікування переважає потенційний ризик. Слід також враховувати особисті характеристики, щоб максимізувати ймовірність завершення лікування належним чином, як і було заплановано. Вибір схеми лікування слід визначати за такими факторами, як вік, ризик виникнення токсичності або взаємодії лікарських засобів, наявність супутніх захворювань, медикаментозна чутливість штаму найбільш ймовірного джерела інфікування, доступність послуг і вподобання пацієнта.

Враховуючи наявний досвід, хоча і без проведення прямого порівняння, ГРН дійшла висновку, що схема 9H є еквівалентним варіантом 6H у країнах з розвиненою інфраструктурою галузі охорони здоров’я. Зазначено, що схема 6H є кращою за 9H з огляду на здійсненність, потребу у ресурсах та прийнятність для пацієнтів.

Призначення всіх рекомендованих варіантів лікування є можливим у ЛЖВ. Рекомендація щодо застосування щоденної монотерапії ізоніазидом у ЛЖВ принаймні протягом 36 місяців в умовах високого рівня передачі ТБ є умовною і заснована на даних, які свідчать про те, що тривале призначення ПЛІ значно покращує результати АРТ. Ефективність, безпечність та зручність застосування рифапентину у короткострокових схемах при повторному лікування у ЛЖВ за таких умов зараз досліджують. Визначення регіонів з високим рівнем передачі ТБ мають проводити регіональні програмні менеджери. Тест на виявлення ЛТБІ не є обов’язковою умовою для початку ПЛ ТБІ у ЛЖВ, але його проведення є бажаним, оскільки особи з позитивним результатом ЛТБІ отримують більшу користь від ПЛ ТБІ. У ЛЖВ з негативним результатом ТШП не слід призначати щоденне ПЛІ протягом 36 місяців.

ГРН одноголосно погодилася з тим, що користь застосування схеми 3HR у дітей першого року життя і віком до 15 років переважає ризики, враховуючи профіль безпечності, вищі показники завершення курсу лікування порівняно до призначення монотерапії ізоніазидом, а також наявність КПФД, які можна використовувати у дітей.

Тому ГРН було надано наполегливого статусу рекомендації, незважаючи на низьку якість доказових даних. Дані щодо фармакологічної ефективності застосування рифапентину у дітей віком до 2 років відсутні або їх кількість обмежена. Тому застосування схеми лікування 3HP рекомендовано лише у дітей віком від 2 років, а схеми лікування 1HP – в осіб віком від 13 років.

ГРН 2019 р. виявила незначні переваги схеми 9H порівняно до 4R, тому, враховуючи належний профіль безпеки та зменшену тривалість застосування схеми 4R, її можна використовувати і в умовах високого поширення ТБ. Під час прийняття рішення з надання умовного статусу рекомендації ГРН урахувала побажання більшості пацієнтів щодо скорочення тривалості лікування, проте виникали певні побоювання щодо прийнятності, невизначеності обсягу ресурсів, враховуючи підвищення вартості лікування, а також потенціального зниження показників рівності у наданні медичних послуг, якщо це призведе до перерозподілу ресурсів і скорочення охоплення лікуванням більш вразливих верств населення. ГРН було зазначено, що використання схеми 4R від початку має супроводжуватися мобілізацією відповідних ресурсів для попередження дефіциту в інших гілках програми. Також слід враховувати, що вимоги до ресурсозабезпечення можуть змінитися зі зміною вартості та стратегії використання 4R.

Стосовно схеми 1HP, ГРН 2019 р. мала низьку впевненість у тому, що її ефективність не поступатиметься застосуванню схеми 9H при використанні за програмних умов у різних вразливих групах населення. Враховуючи належний профіль безпеки схеми 1HP та значно меншу тривалість порівняно до інших затверджених схем лікування ЛТБІ, ГРН було також рекомендовано використання цієї схеми в умовах високого рівня поширеності ТБ та у людей без ВІЛ-інфекції. На думку ГРН, більшість пацієнтів оцінили б коротший термін застосування цієї схеми порівняно до інших варіантів лікування, а впровадження цієї схеми було б практично здійсненним, проте існували певні побоювання щодо невизначеності у ресурсозабезпеченні та потенціального зниження показників рівності у наданні медичних послуг, що призвело до винесення умовної рекомендації.

ГРН вважає, що всі схеми лікування, запропоновані у поточному оновленні, можна використовувати незалежно від ступеня поширеності ТБ за умови наявності належної інфраструктури галузі охорони здоров’я для забезпечення лікування без порушення рівності у наданні медичних послуг, а також надійного виключення активної форми ТБ перед початком лікування.

ГРН зазначила, що всі варіанти лікування можна проводити без нагляду. За даними РКД, лікування без нагляду із застосуванням схеми 3HP не поступається терапії під безпосереднім наглядом; проте кількість даних щодо лікування без нагляду є недостатньою. ГРН зауважила, що вимога надання лікування під безпосереднім наглядом може стати суттєвою перешкодою на шляху до впровадження. Особам, які отримують ПЛ ТБІ, також потрібно надавати консультації щодо лікування та вирішення питань у разі виникнення ускладнень під час відвідування медичних закладів. ГРН також зазначено, що пацієнти, лікарі та керівники програм надають перевагу застосуванню короткострокових, радше ніж довгострокових схем лікування.

Взаємодія лікарських засобів

Рифаміцини є потужними індукторами метаболізуючих ферментів, включно з ферментами цитохрому Р450, і тому можуть впливати на дію лікарських засобів, що залежать від цього метаболічного шляху, прискорюючи їх виведення. Це стосується препаратів для АРТ, а також багатьох інших лікарських засобів, а саме: протисудомних препаратів, антиаритмічних препаратів, хініну, пероральних гіпоглікемічних засобів, протигрибкових препаратів, пероральних або ін'єкційних контрацептивів, кортикостероїдів, циклоспорину, фторхінолонів та інші антимікробних препаратів, пероральних гіпоглікемічних засобів, метадону та трициклічних антидепресантів. Тому при призначенні схем лікування, що містять рифампіцин або рифапентин, слід уникати застосування таких лікарських засобів або коригувати їх дозування.

У ЛЖВ, які отримують АРТ, слід з обережністю призначати схеми лікування, що містять рифаміцини, через ризик виникнення взаємодії лікарських засобів. Ці схеми не слід призначати особам, які отримують інгібітори протеази або невірапін, зокрема ВІЛ-інфікованим дітям першого року життя, що знаходяться на профілактичному лікуванні. Рифампіцин може знижувати концентрацію інших антиретровірусних препаратів: атазанавіру, дарунавіру, фозампренавіру, лопінавіру, саквінавіру та типранавіру. Його не слід використовувати з комбінацією саквінавір/ритонавір. Коригування дози не потрібно, якщо рифампіцин застосовують разом з ефавіренцом. Проте дозування долутегравіру слід підвищити до 50 мг та приймати двічі на день разом з рифампіцином; таке дозування зазвичай має добру переносимість, дає еквівалентну вірологічну та імунологічну ефективність порівняно до застосування ефавіренцу.

За даними дослідженням щодо фармакокінетики, можливим є призначення схеми лікування 3НР у пацієнтів, які отримують АРТ на основі ефавіренцу, без коригування дози. Застосування рифапентину з ралтегравіром також є безпечним і має добру переносимість. За даними дослідження щодо взаємодії лікарських засобів, у здорових добровольців, що приймали долутегравір раз на тиждень, було виявлено ознаки токсичності у 2 з 4 учасників. Проте, за нещодавно отриманими результатами фази 1/2 випробування щодо застосування 3НР та долутегравіру, проведеного серед дорослих ЛЖВ, було відзначено хорошу переносимість, пригнічення вірусного навантаження, відсутність ускладнень класу >3 та відсутність зниження концентрації долутегравіру через застосування рифапентину, яке потребувало б коригування дози. Однак ГРН наголосила, що досі існує потреба у дослідженнях щодо фармакокінетики схеми 3НР при взаємодії з іншими лікарськими засобами, зокрема для АРТ.

Впродовж ПЛ ТБІ слід уникати вживання алкоголю.

Вагітність

Під час поточного оновлення настанови у 2019 р. було проведено систематичний огляд для виявлення доказових даних на підтримку або спростування нещодавнього повідомлення, отриманого з РКД, щодо небажаних наслідків вагітності, пов'язаних з використанням ПЛІ.

На додаток до даних цього РКД було отримано дані трьох нерандомізованих порівняльних обсерваційних досліджень із зазначенням,

принаймні, одного випадку вагітності серед ВІЛ-позитивних жінок. Тоді як за даними РКД відзначено вищий ризик виникнення небажаних наслідків вагітності у жінок, що отримували ПЛІ у період вагітності (класифікація Mantel–Haenszel щодо ВШВШ за терміном вагітності: 1,51; 95% ДІ: 1,09; 2,10), за даними трьох інших досліджень відзначено загальне ВШВШ<1, що свідчить про протилежне (I^2=80%; p=0,002). За даними метааналізу двох обсерваційних досліджень, що містили скориговані оцінки, які можна було об'єднати, було висунуто припущення, що сукупний ризик небажаних наслідків вагітності є нижчим (ВШВШ: 0,40; 95% ДІ: 0,20; 0,74). У даних обсерваційних досліджень не було виявлено зв'язку з ПЛІ, який було відзначено в РКД, щодо *окремих* несприятливих наслідків вагітності, а саме –х смертельних наслідків для плоду/новонародженого, передчасних пологів, низької маси тіла при народженні та вродженої патології. Також не відзначено жодного статистично значущого випадку гепатотоксичності у матері, ускладнення 3–4-го ступеня чи смертельного наслідку. Враховуючи наведені дані, ГРН дійшла висновку щодо відсутності вагомих підстав для зміни попередніх рекомендацій або розробки нової окремої рекомендації щодо застосування ПЛІ у ВІЛ-позитивних вагітних жінок. На думку ГРН, систематичне відкладання ПЛІ до післяпологового періоду позбавить жінок захисного ефекту ПЛ ТБІ тоді, коли вони зазнають найбільшого ризику розвитку ТБ. надежне ведення вагітності, пологів та у післяпологовому періоді може знизити ризик небажаного результату вагітності. За можливості, отримання результатів базової функціональної проби печінки у вагітних жінок перед призначенням ПЛІ наполегливо рекомендовано, але це не є обов'язковим, а поточне тестування на функцію печінки при ПЛІ у період вагітності не зазначено, за винятком випадків наявності інших факторів ризику виникнення токсичності щодо печінки. Проте, слід розглянути можливість додавання вітаміну В6. ГРН визнає необхідність проведення додаткових досліджень, зокрема досліджень щодо фармакокінетики і фармаконагляду при застосуванні ПЛІ та інших схем профілактичного лікування. Застосування рифампіцину зазвичай вважають безпечним у період вагітності. Через обмежену кількість даних щодо фармакокінетики та безпечного застосування рифапентину у період вагітності для забезпечення належного використання схеми 1HP у вагітних жінок найкращим варіантом буде дочекатися появи додаткових принаймні попередніх даних досліджень щодо безпечного застосування у них цієї схеми лікування.

Таблиця 6.2. Рекомендоване дозування препаратів для ПЛ ТБІ

Схема	Дозування за показниками маси тіла
Щоденний прийом ізоніазиду протягом шести або дев'яти місяців (6H/9H)	Вік від 10 років: 5 мг/кг/добу. Вік до 10 років: 10 мг/кг/добу (діапазон: 7–15 мг).
Щоденний прийом рифампіцину протягом чотирьох місяців (4R)	Вік від 10 років: 10 мг/кг/добу. Вік до 10 років: 15 мг/кг/добу (діапазон: 10–20 мг).

<table>
<tr><td>Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом трьох місяців (3HR)</td><td colspan="6">Ізоніазид:
вік від 10 років: 5 мг/кг/добу;
вік до 10 років: 10 мг/кг/добу (діапазон: 7–15 мг).
Рифампіцин:
вік від 10 років: 10 мг/кг/добу;
вік до 10 років: 15 мг/кг/добу (діапазон 10–20 мг).</td></tr>
<tr><td rowspan="9">Прийом рифапентину та ізоніазиду один раз на тиждень протягом трьох місяців (12 доз) (3HP)</td><td colspan="6">Вік 2–14 років</td></tr>
<tr><td>Препарат, дозування</td><td>10–15 кг</td><td>16–23 кг</td><td>24–30 кг</td><td>31–34 кг</td><td>>34 кг</td></tr>
<tr><td>Ізоніазид 100 мг*</td><td>3</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Рифапентин 150 мг</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td colspan="6">Вік до 14 років</td></tr>
<tr><td>Препарат, дозування</td><td>30–35 кг</td><td>36–45 кг</td><td>46–55 кг</td><td>56–70 кг</td><td>>70 кг</td></tr>
<tr><td>Ізоніазид 300 мг</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Рифапентин 150 мг</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td colspan="6">*Для зменшення щоденної кількості таблеток можна використовувати дозування 300 мг</td></tr>
<tr><td>Щоденний прийом рифапентину та ізоніазиду протягом одного місяця (28 доз) (1HP)</td><td colspan="6">Вік від 13 років (незалежно від показників маси тіла):
ізоніазид: 300 мг/добу;
рифапентин: 600 мг/добу.</td></tr>
<tr><td>Щоденний прийом левофлоксацину протягом шести місяців (профілактичне лікування МЛС-ТБ)</td><td colspan="6">Вік від 14 років, за масою тіла: до 46 кг – 750 мг/добу; понад 45 кг – 1 г/добу.
Вік до 15 років (приблизний діапазон: 15–20 мг/кг/добу), за масою тіла: 5–9 кг – 150 мг/добу; 10–15 кг – 200–300 мг/добу; 16–23 кг – 300–400 мг/добу; 24–34 кг – 500–750 мг/добу.</td></tr>
</table>

Інші підгрупи та умови

У таблиці 6.2 наведено рекомендоване дозування для профілактичних схем лікування ТБ у дорослих і дітей. Схеми лікування на основі ізоніазиду та рифампіцину можна застосовувати в осіб будь-якого віку. Дані щодо ефективності та безпеки застосування рифапентину у дітей віком до 2 років відсутні або їх кількість є дуже обмеженою, а призначення схеми 3HP рекомендовано лише у дітей віком від 2 років. Крім того, дані дослідження із застосування 1HP стосуються лише осіб віком від 13 років. ГРН вважає, що можливою є екстраполяція даних щодо ефективності на дітей віком 2–12 років, проте добове дозування рифапентину у цій віковій групі ще не

визначено. Можливість використання цієї схеми в осіб віком до 13 років слід переглянути з появою у найближчому майбутньому результатів досліджень з фармакокінетики та безпеки застосування її у дітей різного віку.

В осіб, що готуються до трансплантації або починають терапію інгібітором ФНП, особливо важливим є скоріше завершення ПЛ ТБІ, тому призначення короткострокових схем, а саме – 1HP та 3HP, може бути доцільнішим, ніж довгострокове лікування. Це також стосується бездомних та людей, звільнених з в'язниці, які мають певні обмеження щодо можливості повторного відвідування під час лікування.

На додачу до ЛЖВ на АРТ, які мають вищий ризик виникнення взаємодії лікарських засобів, слід враховувати такий ризик в осіб інших популяцій, зокрема у жінок репродуктивного віку, що приймають контрацептиви (необхідним є визначення потенційної взаємодії препаратів і розгляд можливості переходу на негормональні контрацептиви під час прийому рифампіцину), а також в осіб, що споживали опіати та отримують замісну терапію із застосуванням метадону.

Для контактів пацієнтів з лабораторно підтвердженим Нрез-ТБ може бути запропоновано чотиримісячну схему із щоденним прийомом рифампіцину.

Інші міркування

З огляду на широке використання КПФД, до складу яких входить рифампіцин, для лікування чутливого до лікарських засобів ТБ, окремі форми випуску рифампіцину стали менш доступними для застосування у програмах боротьби з ТБ. За умови розширення використання схеми 4R, зросте попит щодо наявності окремої форми випуску рифампіцину, що слід враховувати під час закупівлі. Також слід забезпечити наявність рифампіцину належної якості. Призначення схеми 4R поза межами програми боротьби з ТБ (наприклад, у закладах первинної медико-санітарної допомоги, у межах програм надання допомоги при ВІЛ-інфекції) має супроводжуватися детальними вказівками для максимального покращення ефективності застосування рифампіцину з уникненням його використання як антибіотика широкого спектру дії. Для зменшення кількості таблеток у схемах, до складу яких входять рифампіцин та ізоніазид, за можливості, слід використовувати КПФД. Найближчим часом очікується випуск КПФД для схеми 3HP, що полегшить її застосування. Також це сприятиме підвищенню показників завершення лікування за короткостроковими схемами. Побоювання щодо неналежного рівня прихильності до лікування не повинні бути перешкодою для початку ПЛ ТБІ та надання підтримки для забезпечення більш якісного догляду. Відсутні рекомендації щодо компенсації перерв у ПЛ ТБІ, тобто не визначено кількість пропущених прийомів препаратів, яку можна було б компенсувати за рахунок збільшення тривалості лікування без втрати його ефективності.

Особи з ризиком виникнення периферичної нейропатії, наприклад, особи з недостатністю харчування, люди, що зловживають алкоголем, ЛЖВ, особи з нирковою недостатністю або цукровим діабетом, жінки під час вагітності або у період грудного вигодовування, повинні додатково приймати

вітамін В6 під час застосування схеми лікування на основі ізоніазиду. Для уникнення токсичності у разі високої поширеності так званих «повільних ацетиляторів» серед населення може знадобитися зниження дозування ізоніазиду порівняно до запропонованого у схемі ПЛ ТБІ. Застосування КПФД котримоксазолу, ізоніазиду та піридоксину може бути корисним у ЛЖВ. Проте відсутність піридоксину не повинна стати причиною відмови у ПЛ ТБІ.

Втручання для забезпечення прихильності до лікування слід проводити із врахуванням конкретних потреб груп ризику та місцевого контексту. За даними систематичного огляду, проведеного для настанови ВООЗ з ЛТБІ 2015 р., було отримано суперечливі результати щодо втручань, спрямованих на покращення показників прихильності та завершення лікування, а доказові дані були непереконливими. У настанові ВООЗ щодо лікування чутливого до лікарських засобів ТБ запропоновано декілька втручань для підтримки прихильності до лікування, які також можна застосовувати для ПЛ ТБІ.

В умовах поширення резистентності до рифампіцину, зокрема у країнах Східної Європи, важливим є отримання штаму передбачуваного джерела із визначенням чутливості до лікарського засобу, що підвищить ймовірність отримання кращих результатів профілактичного лікування. Якщо виявлено монорезистентність до рифампіцину або визначено інші протипоказання до його застосування, то кращим варіантом може бути призначення схеми лікування ізоніазидом тривалістю 6 місяців або більше. На жаль, здебільшого резистентність до рифампіцину супроводжується резистентністю і до ізоніазиду, що свідчить про наявність МЛС-ТБ та потребує профілактичного лікування МЛС-ТБ (*див.* нижче).

Коментар Робочої Групи:

З огляду на здійсненність, потребу у ресурсах та прийнятність для пацієнтів, а також низьку якість доказових даних, члени робочої групи не вважають доцільним застосування щоденної монотерапії ізоніазидом у ЛЖВ протягом 36 місяців та надають перевагу надають застосуванню короткострокових, радше ніж довгострокових схем лікування.

Наразі в Україні відсутній доступ до рифапентину (окрема форма випуску рифапентину – у 2021 р. реєстрація препарату не очікується; КПФД ізоніазид/рифапентин – на етапі перемовин з виробником). Також відсутній доступ (не зареєстрований) КПФД Н+В6+СРТ (Q-TIB) (ізоніазид+піридоксин +ко-тримоксазол) для проведення профілактичного лікування осіб з ВІЛ-інфекцією.

Відповідно до чинного законодавства лікарський засіб має бути зареєстрований на момент поставки у країну.

Профілактичне лікування МЛС-ТБ

Обґрунтування та доказові дані

Доказові дані щодо ефективності та безпечності профілактичного лікування МЛС-ТБ було розглянуто й узагальнено у розділі 6.1. У цих дослідженнях здебільшого використовували фторхінолони (наприклад,

моксифлоксацин, левофлоксацин) із додаванням інших препаратів (наприклад, етамбутолу, етіонаміду) або без них. Середній показник припинення лікування через виникнення ускладнень в усіх дослідженнях становив 5,1% (інтерквартильний розмах: 1,9–30,2%).

Тоді як застосування етамбутолу у період вагітності вважають безпечним, за даними доклінічних досліджень на тваринах, було відзначено тератогенний ефект при застосуванні етіонаміду у високих дозах, проте дані щодо подібного ефекту у жінок під час вагітності були обмеженими. Існує певна занепокоєність щодо використання фторхінолонів у дітей через уповільнення розвитку хрящової тканини, яке було відзначено у тварин, проте подібні ефекти не було виявлено у людей. Хоча відзначений у тварин вплив фторхінолонів на кісткову і хрящову тканини не спостерігали у людей, отримані дані були обмеженими, а тривалість спостереження за дітьми першого року життя недостатньою. За даними метааналізу обсерваційних досліджень, у 2800 вагітних жінок, які приймали фторхінолони, не було виявлено відмінностей між показниками вроджених дефектів, самовільних абортів або недоношеності порівняно до загальної популяції вагітних жінок, які не приймали фторхінолони. Проте нещодавно було отримано дані щодо проблем безпечності тривалого застосування фторхінолонів у людей.

Було отримано обмежену кількість доказових даних щодо оптимальної тривалості профілактичного лікування МЛС-ТБ, тому слід враховувати клінічний досвід. Застосування схем, які призначали у нещодавніх дослідженнях, тривало 6, 9 та 12 місяців. З жодного із досліджень не було отримано даних щодо фармакокінетики та безпечності застосування у період вагітності або ВР виникнення ускладнень, хоча в одному з них було виявлено дані, що жодне небезпечне для життя ускладнення не може бути віднесено на рахунок застосування профілактичного лікування з використанням фторхінолону.

Рекомендації щодо впровадження

Схему профілактичного лікування контактів МЛС-ТБ слід складати індивідуально, враховуючи достовірну інформацію щодо профілів медикаментозної резистентності передбачуваного джерела. Можливим є призначення фторхінолонів нового покоління (наприклад, левофлоксацину або моксифлоксацину), якщо штам передбачуваного джерела не має резистентності до цих препаратів. Дозування левофлоксацину у дітей і дорослих наведено у таблиці 6.2. Можливим є використання дитячих дозувань левофлоксацину. За наявності штамів із додатковою резистентністю можливим є призначення інших схем лікування, які використовували у деяких дослідженнях.

Контакти людей з рифампіцин-резистентним ТБ (Риф-ТБ) зазвичай розглядають як такі при МЛС-ТБ, якщо тільки чутливість до ізоніазиду в індексного пацієнта не підтверджено – тоді ПЛІ може бути ефективним.

Оскільки рекомендації з профілактичного лікування МЛС-ТБ засновано на доказових даних дуже низької якості, пацієнти повинні отримати детальну інформацію про потенційне співвідношення переваг та ризиків при застосуванні фторхінолонів або інших схем лікування. З огляду на невизначеність співвідношення «користь/негативний вплив» необхідно отримати поінформовану згоду, переважно у письмовій формі, з урахуванням місцевого контексту та практики у подібних ситуаціях.

6.5. Моніторинг та оцінювання

Виявлення контактів і проведення ПЛ ТБІ у дітей та ЛЖВ є одним з десяти основних індикаторів моніторингу при впровадженні Стратегії щодо подолання ТБ. Національні програми із боротьби з ТБ та ВІЛ щорічно представляють ВООЗ і UNAIDS дані щодо прогресу у наданні послуг, пов'язаних з ЛТБІ у цільових групах населення. Програмний менеджмент ЛТІ повинен бути часткою системи моніторингу та оцінювання, узгоджені з національними системами нагляду за пацієнтами. Слід розробити відповідні інструменти реєстрації та звітності, а впровадження електронного моніторингу із врахуванням усіх випадків, зі свого боку, полегшить лікування ЛТБІ та сприятиме забезпеченню індивідуального підходу. Під час впровадження програми необхідним є визначення стандартизованих показників для регулярного прийняття обґрунтованих рішень. Деякі з них можуть потребувати внесення змін до національних нормативних актів або стратегії в галузі охорони здоров'я (наприклад, обов'язкове повідомлення при виявленні ЛТБІ або створення системи звітності), враховуючи місцеві умови та національну специфіку. Важливим є залучення приватного сектору галузі охорони здоров'я із забезпеченням належної системи реєстрації та звітування.

Більшість людей, які отримують ПЛ ТБІ, є здоровими, а виникнення побічних реакцій під час профілактичного лікування, швидше за все, впливатиме на ймовірність його завершення. Тому токсичний вплив через застосування лікарських засобів слід звести до мінімуму. Препарати, що застосовують для ПЛ ТБІ, зазвичай є безпечними і мають добру переносимість, проте можливим є виникнення побічних реакцій при застосуванні ізоніазиду (безсимптомне підвищення концентрації ферментів печінки у сироватці крові, периферична нейропатія і гепатотоксичність), рифампіцину та рифапентину (шкірні реакції, гіперчутливість, непереносимість з боку шлунково-кишкового тракту і гепатотоксичність). Хоча більшість цих побічних реакцій є незначними і відбуваються нечасто, особливої уваги слід приділяти попередженню гепатотоксичності внаслідок застосування лікарських засобів.

В осіб, які проходять ПЛ ТБІ, слід проводити регулярний моніторинг під час щомісячних зустрічей з медичними працівниками із поясненням особливостей захворювання та необхідності лікування, наголошуючи на важливості його завершення. Пацієнти також мають повідомляти лікаря про

виникнення таких симптомів як анорексія, нудота, блювання, розлади шлунково-кишкового тракту, постійна втомлюваність або слабкість, темний колір сечі, ахолічний кал, жовтяниця, сплутаність свідомості або сонливість. За неможливості отримання консультації медичного працівника при появі подібних симптомів, особа, що проходить ПЛ ТБІ, має негайно припинити лікування. Вирішення подібних питань є однією з найважливіших напрямків підготовки медичних працівників та студентів.

Існує недостатня кількість доказових даних щодо проведення функціональної проби печінки. Проте, за можливості, тестування рекомендовано проводити в осіб, що мають наступні фактори ризику: захворювання печінки в анамнезі, надмірне споживання алкоголю, хронічне захворювання печінки, ВІЛ-інфекція, вік >35 років, вагітність або ранній післяпологовий період (до 3 місяців після пологів). В осіб з відхиленнями у результатах тестування слід проводити ретельне клінічне обстеження для переконання в тому, що користь від ПЛ ТБІ переважає негатвиний вплив, з подальшим регулярним спостереженням за співвідношенням цих показників під час наступних візитів. Відповідні лабораторні дослідження також слід проводити при появі певних симптомів під час лікування (наприклад, проведення функціональної проби печінки у пацієнтів з симптомами гепатотоксичності). Критерії щодо припинення лікування, які використовували у випробуваннях, наприклад, підвищення показників трансамінази у 5 разів порівняно до верхньої межі норми або у 3 рази із додаванням симптоматики в осіб, що приймали рифампіцин, мають бути адаптовані до практичного застосування. Не було виявлено доказових даних щодо істотного зв’язку між резистентністю до АМБП та використанням ізоніазиду або рифампіцину для лікування ЛТБІ. Проте наявність активної форми ТБ слід виключити до початку ПЛ ТБІ (*див.* розділ 6.2) та надалі проводити регулярний моніторинг для забезпечення вчасного виявлення осіб з ознаками розвитку активної форми ТБ протягом ПЛ ТБІ. Можливо, знадобиться зміцнення національних систем епіднагляду щодо виявлення резистентності до АМБП у країнах, які розширюють масштаби програмного менеджменту ЛТІ.

Моніторинг прихильності до ПЛ ТБІ та забезпечення завершення курсу лікування сприяє підвищенню показників клінічної ефективності.

Як допоміжний засіб моніторингу та оцінювання, для національних програм з ТБ ВООЗ створила електронний додаток для мобільних телефонів щодо збирання критичних даних під час надання допомоги при ЛТБІ. Також було б корисним отримання інформації щодо поширеності активної форми ТБ у людей, які отримали ПЛ ТБІ. Такі дані можна отримати через опитування пацієнтів, зареєстрованих для лікування ТБ, про початок або завершення ПЛ ТБІ, або провести перехресний пошук у реєстрах (наприклад, порівняти дані реєстрів з ЛТБІ та з лікування ТБ або з реєстрами смертності від ТБ). В

осіб, у яких розвивається ТБ під час ПЛ ТБІ або після нього, важливо провести діагностику резистентності.

У людей, що отримують профілактичне лікування МЛС-ТБ, дуже важливим є проведення ретельного моніторингу щодо виникнення побічних реакцій та прихильності до лікування. Виникнення побічних реакцій залежить від застосовуваних лікарських засобів. Випадки таких ускладнень необхідно відстежувати відповідно до вимог ВООЗ з моніторингу та безпеки застосування лікарських засобів для лікування активної форми ТБ. ГРН підтвердила, що клінічне спостереження та ретельний моніторинг щодо виявлення активної форми ТБ, засновані на клінічному досвіді та національних стандартах, слід проводити щонайменше протягом 2 років після контакту з МЛС-ТБ незалежно від призначення профілактичного лікування. При проведенні профілактичного лікування МЛС-ТБ слід також враховувати взаємодію з антиретровірусними препаратами, імунодепресантами та іншими лікарськими засобами.

Коментар Робочої Групи:

Особам, які проживають, народжуються в Україні, проводять обов'язкові профілактичні щеплення для запобігання захворюванню на ТБ відповідно до Календаря профілактичних щеплень, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2018 №947, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 04 червня 2018 р. за №659/32111.

З огляду на поширеність ЛТБІ в Україні та з урахуванням рекомендацій ВООЗ (BCG vaccines: WHO position paper – February 2018; https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/bcg/en/) робоча група вважає за необхідне проведення вакцинації БЦЖ у дітей та дорослих, які не отримали вакцинацію при народженні, без вікових обмежень за умови отримання негативного результату ТШТ/ТВГІ. Робоча Група наполягає на проведенні реакції Манту перед вакцинацією дітям і дорослим без вікових обмежень та рекомендує застосування викладеної нижче тактики під час вирішення питання про вакцинацію БЦЖ.

Групи підвищеного ризику, що підлягають тестуванню та лікуванню ЛТБІ	**Тактика щодо діагностики ЛТБІ***	**Періодичність призначення ПЛ ТБІ****
Деякі питання вакцинації БЦЖ		
Діти віком 0–5 років, які не отримали вакцинацію БЦЖ при народженні та протягом перших 2 місяців життя	Оцінювання абсолютних та відносних протипоказань до вакцинації БЦЖ при кожному візиті;	Одноразово – за виявлення ЛТБІ.

	пропонувати вакцинацію БЦЖ. За наявності протипоказань або відмови від вакцинації БЦЖ – тестування на ЛТБІ один раз на рік.	
Діти віком старше 2 місяців, невакциновані БЦЖ при народженні, яким планують провести вакцинацію проти ТБ	Є обов'язковою передумовою вакцинації БЦЖ. Тестування проводять з використанням ТШП. За позитивного результату вакцинація БЦЖ протипоказана.	Одноразово – за виявлення ЛТБІ.
Примітка. *У випадках, коли рекомендовано проведення систематичного тестування на ЛТБІ, після виявлення позитивного результату обстеження не повторюють. **Відповідно до Модулю 1 «Профілактичне лікування ТБ» Зведеної настанови ВООЗ із ТБ 2020 р., на сьогодні немає жодних доказів щодо користі проведення повторних курсів ПЛ ТБІ, проте повторний початок ПЛ ТБІ може знадобитися за умови тривалого переривання терапії.		

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 1: ПРОФІЛАКТИКА. ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

1. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med*, 2015, 372(22): 2127–2135.
2. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(8): e453–e459.
3. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med*, 2016, 13(10): e1002152.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*, 1974, 99(2): 131–138.
5. Vynnycky E. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol*, 2000, 152(3): 247–263.
6. United Nations General Assembly. Resolution A/RES/73.3. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. 2018 (http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/73/3).
7. Uplekar M, Weil D, Lönnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM et al. WHO's new End TB Strategy. Lancet, 2015, 385(9979): 1799–1801.

8. Implementing the End TB Strategy: the essentials (WHO/HTM/TB/2015.31). Geneva, World Health Organization. 2015 (http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf).

9. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 928–952.

10. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Geneva, World Health Organization. 2019 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf).

11. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization. 2011 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf).

12. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. (WHO/TB/2014.03). Geneva, World Health Organization. 2014 (http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf).

13. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection (WHO/HTM/TB/2015.01). Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf).

14. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*, 2015, 46(6): 1563–1576.

15. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries (WHO/HTM/TB/2012.9). Geneva, World Health Organization. 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/contact_investigation2012/en/).

16. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management (WHO/CDS/TB/2018.4). Geneva, World Health Organization. 2018 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf).

17. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B 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, 19(1): 20714.

18. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane HIV/AIDS Group, editor. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 2010(1): CD000171 (http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000171.pub3).

19. Chaisson L, Saraceni V, Cohn S, Cavalcante S, Chaisson RE, Golub J et al. CD4 count-based guidelines for tuberculin skin testing and tuberculosis preventive therapy in people living with HIV. Mexico. 2019 (http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/3724).

20. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2014, 384(9944): 682–690.

21. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 808–822.

22. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé J-B et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(11): e1080–e1089.

23. Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis*, 2017, 49(3): 161–169.

24. Evaluation of the Effect of 3HP vs Periodic 3HP vs 6H in HIV-Positive Individuals (WHIP3TB). 2016 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02980016).

25. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB- and HIV-prevalence settings – 2015 update (WHO/HTM/TB/2015.15/WHO/HIV/2015.13). Geneva, World Health Organization. 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174052/ 9789241508872_eng.pdf).

26. WHO Guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update (WHO/CDS/TB/2019.1). Geneva, World Health Organization. 2019 (https://apps.who.int/ iris/bitstream/ handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf).

27. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, Grzemska M, Raviglione M. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J Infect Dis*, 2012, 205(suppl 2): S216–S227.

28. US FDA. Isoniazid tablets, USP (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/ 2016/008678s028lbl.pdf).

29. US FDA. Rifadin® (rifampin capsules USP) and Rifadin® IV (rifampin for injection USP) (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/ 050420s073,050627s012lbl.pdf).

30. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*, 2007, 334(7585): 136.

31. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R et al. Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children. *N Engl J Med*, 2011, 365(1): 21–31.

32. Gray DM, Workman L J, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(3): 322–327.

33. Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*, 2011, 66(6): 496–501.

34. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesseling AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(11): 1292–1298.

35. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR-TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(3): 500–503.

36. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(8): 912–918.

37. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesseling PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*, 2002, 109(5): 765–771.

38. Knight GM, McQuaid CF, Dodd PJ, Houben RMGJ. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(8): 903–912.

39. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. 2nd edition. Geneva, World Health Organization. 2016. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf).

40. Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV (WHO/CDS/TB/2019.1). Geneva, World Health Organization. 2017.

41. Denholm JT, Matteelli A, Reis A. Latent tuberculous infection: ethical considerations in formulating public health policy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(2): 137–140.

42. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07). Geneva, World Health Organization. 2017 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254820/1/9789241512114-eng.pdf).

43. Resolution WHA61.17. Health of Migrants. In: Sixty-first World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2008, Resolutions and decisions; annexes. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHA61/2008/REC/1; http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA62-REC1/WHA62_REC1-en.pdf).

44. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health*, 2001, 91(11): 1776–1782.

45. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*, 2011, 8(1): e1000391.

46. Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*, 2018, 5(9): e515–23.

47. Ahmad Khan F, Verkuijl S, Parrish A, Chikwava F, Ntumy R, El-Sadr W et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV: not as great as hoped. *AIDS*, 2014, 28(10): 1463–1472.

48. Nguyen DTM, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang L-Y, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(2): 211–217.

49. Cranmer L, Pavlinac P, Njuguna I, Otieno V, Maleche-Obimbo E, Moraa H et al. Performance of WHO TB symptom screen in hospitalized HIV-positive Kenyan children. 47th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Liverpool, United Kingdom. 2016.

50. Chest radiography in tuberculosis detection-Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches (WHO/HTM/TB/2016.20). Geneva, World Health Organization. 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf).

51. van't Hoog A, Langendam MW, Cobelens FGJ, Sinclair D, Leeflang M, Lönnroth K. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. 2013 (https://www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf).

52. Mulenga H, Tameris MD, Luabeya KKA, Geldenhuys H, Scriba TJ, Hussey GD et al. The role of clinical symptoms in the diagnosis of intrathoracic tuberculosis in young children. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(11): 1157–1162.

53. Kruk A, Gie R P, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*, 2008, 121(6): e1646–e1652.

54. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(1): 12–18.

55. Mandalakas AM, Hesseling AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*, 2013, 68(3): 247–255.

56. Assefa Y, Woldeyohannes S, Gelaw YA , Hamada Y, Getahun H. Screening tools to exclude active pulmonary TB in high TB burden countries: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(6): 728–734.

57. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*, 1970, 26: 28–106.

58. Gao L, Li X, Liu J, Wang X, Lu W, Bai L et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(10): 1053–1061.

59. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J et al. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(1): 45–55.

60. Mahomed H, Hawkridge T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold® in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17984.

61. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N et al. Quantitative IFN-γ and IL-2 response associated with latent tuberculosis test discordance in HIV-infected pregnant women. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(12): 1421–1428.

62. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WDF, Stevens WS et al. High incidence of latent tuberculous infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(6): 647–653.

63. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in diagnosis of latent tuberculosis infection in a high TB-burden setting. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169539.

64. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P et al. Interferon-γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(1): 77–87.

65. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG world atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*, 2011, 8(3): e1001012.

66. Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD006418. (http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006418.pub3).

67. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Infectious Diseases Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 1999(2): CD001363 (http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001363).

68. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2017, 167(4): 248.

69. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3(10): 847–850.

70. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV. *AIDS*, 2016, 30(5): 797–801.

71. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2014, 161(6): 419.

72. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini B et al. Pediatric tuberculosis in italian children: epidemiological and clinical data from the italian register of pediatric tuberculosis. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 960.

73. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(6): 715–722.

74. van Zyl S, Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(1): 13–18.

75. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*, 2018, 379(5): 440–453.

76. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J et al. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children. *N Engl J Med*, 2018, 379(5): 454–463.

77. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion M-J, Yang J, Al Jahdali H et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008, 149(10): 689–697.

78. Menzies D, Dion M-J, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(4): 445–449.

79. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med*, 2019, 380(11): 1001–1011.

80. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*, 2011, 365(1): 11–20.

81. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*, 2016, 30(10): 1607–1615.

82. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*, 2011, 365(23): 2155–2166.

83. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(3): 247.

84. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzman K et al. Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(5): 570–580.

85. Belknap R, Holland D, Feng P-J, Millet J-P, Caylà JA, Martinson NA et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2017, 167(10): 689.

86. Dolutegravir (DTG) and the fixed dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD). Geneva, World Health Organization. 2018 (https://www.who.int/hiv/pub/arv/DTG-TLD-arv_briefing_2018.pdf).

87. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T et al. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(8): 1322–1327.

88. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JAL et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(4): 1079–1085.

89. Brooks KM, George JM, Pau AK, Rupert A, Mehaffy C, De P et al. Cytokine-mediated systemic adverse drug reactions in a drug–drug interaction study of dolutegravir with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(2): 193–201.

90. Dooley KE, Churchyard G, Savic RM, Gupte A, Marzinke MA, Zhang N et al. Safety&PK of weekly rifapentine/isoniazid (3HP) in adults with HIV on dolutegravir. In: TB: FROM CONTACT TO CURE AND BEYOND (Abstract Number: 80). Seattle, Washington, USA. 2019 (http://www.croiconference.org/sessions/safety-pk-weekly-rifapentineisoniazid-3hp-adults-hiv-dolutegravir).

91. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Onyango-Makumbi C et al. Randomized trial of safety of isoniazid preventive therapy during or after pregnancy. In: Critical issues in women's health and early treatment of pediatric hiv infection (Abstract Number: 142LB). Boston, Massachusetts, USA. 2018 (http://www.croiconference.org/sessions/randomized-trial-safety-isoniazid-preventive-therapy-during-or-after-pregnancy).

92. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. *N Engl J Med*, 2019, 381(14): 1333–1346.

93. Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, Mathoma A, Moathlodi R, Theebetsile I et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2013, 2013: 1–5.

94. Salazar-Austin N, Cohn S, Lala S, Waja Z, Dooley KE, Hoffmann CJ et al. Isoniazid preventive therapy and pregnancy outcomes in HIV-infected women in the Tshepiso cohort. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(6): 1419–1426.

95. Kalk EK, Heekes A, Mehta U, de Waal R, Jacob N, Cohen K et al. Programmatic review of safety and effectiveness of isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant women on ART in routine care. *Reproduct Toxicol*, 2018, 80: 155.

96. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. (WHO/HTM/TB/2017.05). Geneva, World Health Organization. 2017 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf).

97. Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol*, 1999, 18(6): 392–399.

98. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(1): 127–129; discussion: 160–162.

99. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(1): 118–122; discussion: 123–126.

100. Acar S, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kaya-Temiz T, Kaplan YC. Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reproduct Toxicol*, 2019, 85: 65–74.

101. Safety announcement FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. 2018 (https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side).

102. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. European Medicines Agency. 2019 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf).

103. WHO LTBI care: a mobile app to support programmatic management of LTBI. Geneva, World Health Organization. 2017 (https://www.who.int/tb/areas-of-work/preventive-care/ltbi/ltbi_app/en/).

104. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *Eur Respir J*, 2016, 47(5): 1327–1330.

105. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Sañé Schepisi M, Centis R et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 1170–1173.

106. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(5): 744–751.

107. Den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(8): 1065–1071.

108. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf).

109. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation (WHO/HTM/TB/2015.28). Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf).