МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВЯ УКРАЇНИ
ДУ «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ»
ДУ «ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВЯ МОЗ УКРАЇНИ»

Клінічна настанова, заснована на доказах «Туберкульоз»

2022

СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Даниленко Олексій Миколайович	в. о. Генерального директора Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності Міністерства охорони здоров'я України
Терлеєва Яна Сергіївна	завідувач відділу управління та протидії туберкульозу Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Барбова Анна Іванівна	старший науковий співробітник лабораторії мікробіології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», керівник Центральної референс-лабораторії МОЗ України, к.м.н.
Долинська Марія Габріелівна	доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного Університету імені О.О.Богомольця, к.м.н.
Зайцева Ольга Сергіївна	лікар-фтизіатр відділу управління та протидії туберкульозу Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Кампос-Родрігес Наталія Луїсівна	спеціаліст з лабораторної діагностики відділу управління та протидії туберкульозу Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»
Литвиненко Наталія Анатоліївна	завідувач відділу хіміорезистентного туберкульозу Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», д.м.н.
Петренко Василь Іванович	завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, д.м.н., професор
Фещенко Юрій Іванович	директор державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», академік Національної академії медичних наук України, д.м.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

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ..... 1
ТУБЕРКУЛЬОЗ..... **Помилка! Закладку не визначено.**
СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇНАСТАНОВИ..... 2
Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я Україниє членом Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов) 4
ЗМІСТ 5
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ 13
Скорочення назв лікарських засобів..... 13
ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ 20
Шкала градації доказових даних та переконливість рекомендацій..... 22
Використання оціночних даних (адаптовано за системою GRADE)..... 22
РОЗДІЛ 1. ВИЯВЛЕННЯ ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИМОДУЛЮ 2 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: СКРИНІНГ. СИСТЕМАТИЧНИЙ СКРИНІНГ НА ТБ (2021)). 24
Скринінг на ТБ у цільових групах населення 24
Інструменти для скринінгу на ТБ..... 25
1.1. Рекомендації щодо систематичного скринінгу на ТБ у цільових групах населення 30
1.1.1. Систематичний скринінг на ТБ у загальній популяції 33
Рекомендації щодо впровадження 34
1.1.2. Систематичний скринінг на ТБ у людей з факторами структурного ризику захворювання на ТБ..... 35
Рекомендації щодо впровадження 36
1.1.3. Систематичний скринінг на ТБ у ЛЖВ..... 37
Рекомендації щодо впровадження 37
1.1.4. Систематичний скринінг на ТБ у осередкових та інших близьких контактів осіб із ТБ 38
Рекомендації щодо впровадження 39
Урахування підгруп..... 39
1.1.5. Систематичний скринінг на ТБ у в'язницях та іншихпенітенціарних установах 40
Рекомендації щодо впровадження 40
1.1.6. Систематичний скринінг на ТБ у шахтарів та інших осіб, що зазнали впливу кремнієвого пилу 41
Рекомендації щодо впровадження 41
1.1.7. Систематичний скринінг на ТБ у людей, які відвідують ЗОЗ та мають фактори ризику захворювання на ТБ за клінічними показниками 42
Таблиця 1.1. Фактори ризику виникнення ТБ, які слід враховувати привизначенні пріоритетності скринінгу на ТБ серед людей, які звертаються за медичною допомогою..... 43
Рекомендації щодо впровадження 47
1.2. Рекомендації щодо інструментів для систематичного скринінгу на ТБ 47
1.2.1. Інструменти для скринінгу на ТБ серед загальної популяціїта груп високого ризику 48
Таблиця 1.2. Діагностична точність симптомів, РГК та мВРД для скринінгу на ТБ 48
1.2.2 Використання програмного забезпечення для автоматизованого зчитування цифрових РГК 50
Таблиця 1.3. Діапазони чутливості та специфічності програмного забезпечення для

автоматизованого виявлення та зчитування рентгенологами, які інтерпретують цифрові РГК для виявлення бактеріологічно підтвердженого ТБ у трьох програмах за даними трьох незалежних оцінокпрограмного забезпечення в різних групах та середовищах 53
Рекомендації щодо впровадження 54
1.2.3. Інструменти для скринінгу на ТБ серед ЛЖВ 54
Обґрунтування і доказова база 55
Чотирисимптомний алгоритм скринінгу на ТБ, рекомендований ВООЗ 56
Таблиця 1.4. Точність діагностики рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ серед різних підгруп ЛЖВ, порівняно з культуральним дослідженням в якості еталонного стандарту 56
С-реактивний білок 57
Таблиця 1.5. Точність діагностики для дослідження вмісту С- реактивного білка із граничним показником > 5 мг/л серед різних підгруп ЛЖВ, порівняно з посівом в якості еталонного стандарту 58
Рентгенографія органів грудної клітки (РГК) 59
Таблиця 1.6. Діагностична точність при застосуванні рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ серед різних підгруп ЛЖВ, у поєднанні з РГК (будь-яке відхилення) у порівнянніз посівом в якості еталонного стандарту та використанням позитивного результату чи результату, який демонструє відхилення, при проведенні будь-якого скринінгу, або обох 59
Рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести для ЛЖВ, які проходять лікування у стаціонарі, в середовищах із високим тягарем ТБ 61
Рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести для всіх інших ЛЖВ 62
Таблиця 1.7. Точність діагностики рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів серед різних підгруп ЛЖВ порівняно до результатів культурального дослідження в якості еталонного стандарту 62
Рекомендації щодо впровадження всіх інструментів для скринінгу ТБ серед ЛЖВ 63
1.2.4. Інструменти для систематичного скринінгу на ТБ серед дітей та підлітків 65
Рекомендації щодо проведення скринінгу для дітей та підлітків 66
Жоден з досліджених методів скринінгу не досяг цільового профілю продукту з мінімальною чутливістю 90% у цих підгрупах дітей із високим ризиком, хоча РГК була найближчою. Було відзначено стурбованість щодо ризику похибок включення при використанні 66
1.3. Моніторинг та оцінювання 67
Показники моніторингу 67
Процедури запису та звітності 68
Програмні оцінки 69
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 2 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИВООЗ: СКРИНІНГ. СИСТЕМАТИЧНИЙ СКРИНІНГ НА ТБ (2021). 70
РОЗДІЛ 2. ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 3 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ДІАГНОСТИКА. ПРОВЕДЕННЯ ШВИДКОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ТБ (ОНОВЛЕННЯ2021)). 76
2.1. Молекулярні тести, які використовують для первинної діагностикиТБ 76
Рекомендації 76
Рекомендації щодо застосування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ 76
Примітки 77
Рекомендації 78
Примітки 79
Примітки 80

Примітки 81
Описи тестів 82
Рисунок 2.1 Чотиримодульний прилад GeneXpertта тестовий картридж Xpert MTB/RIF 82
Рисунок 2.2. (а) Картридж Xpert MTB/RIF Ultra з реакційною пробіркою50 мкл (зелена) та (б) картридж Xpert MTB/RIF з 25-мкл реакційною пробіркою (зелена) 83
Обґрунтування та доказові дані 84
Ефективність молекулярних аналізів 92
Таблиця 2.2. Запитання PICO 1.2: яка діагностична точність Xpert MTB/RIFщодо виявлення легеневого ТБ у дорослих у порівнянні з МРС? 93
Таблиця 2.3. Запитання PICO 1.2: яка діагностична точність Xpert MTB/RIF 94
Таблиця 2.4. Запитання PICO 1.3: яка діагностична точність Xpert Ultraщодо легеневого ТБ порівняно до МРС? 95
Таблиця 2.5. Запитання PICO 1.3: яка діагностична точність Xpert Ultra 95
Таблиця 2.6. Запитання PICO 2.1: яка діагностична точність Xpert MTB/RIF 96
Таблиця 2.7. Запитання PICO 2.1: яка діагностична точність Xpert MTB/RIFщодо виявлення стійкості до рифампіцину у дітей у порівнянні з МРС? 98
Таблиця 2.8. Запитання PICO 2.2: яка діагностична точність Xpert Ultra 98
Таблиця 2.9. Запитання PICO 3.1: яка діагностична точність Xpert MTB/RIFщодо виявлення позалегеневого ТБ у дорослих порівняно з МРС та СЕС? 99
Таблиця 2.10. Запитання PICO 3.1: яка діагностична точність Xpert MTB/RIF 101
Таблиця 2.11. Запитання PICO 3.2: яка діагностична точність Xpert Ultraщодо позалегеневого ТБ у дорослих порівняно з МРС та СЕС? 102
Таблиця 2.12. Запитання PICO 3.2: яка діагностична точність Xpert Ultra 104
Таблиця 2.13. Запитання PICO 4.1: яка діагностична точність Xpert MTB/RIFщодо виявлення позалегеневого ТБ у дітей у порівнянні з МРС? 104
Таблиця 2.14. Запитання PICO 5.1: повторний тест Xpert Ultra для діагностикилегеневого ТБ у дорослих з ознаками та симптомами легеневого ТБ, ... 105
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? 106
Таблиця 2.16. Запитання PICO 5.3: більше одного тесту Xpert Ultra порівняно з одним Xpert Ultra для діагностики легеневого ТБ у дітейз ознаками та симптомами легеневого ТБ порівняно з МРС? 108
Таблиця 2.17. Запитання PICO 6.1–6.2: чи слід застосовувати лише Xpert MTB/RIF або Xpert Ultr для визначення випадку активної форми ТБ порівняно з МРС серед загальної популяції дорослихз ознаками та симптомами легеневого ТБ або РГК з патологічними змінами легень або обома варіантами? 109
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 РГК яких виявлено патологію легень, або обидва варіанти, порівняно з МРС 110
Аналіз економічної ефективності 111
Перспективи тестування 112
Підсумок результатів 113
4. Збирання ретельного анамнезу хворих на ТБ є рідкістю, а поняття 113
Таблиця 2.19. Підсумковий огляд змін у настанові 2013 р. та оновленій настанові 2020 р. 115
2.2 Автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот (ТАНК)помірної складності для виявлення ТБ та резистентностідо рифампіцину та ізоніазиду. 125
Описи тестів 126
Рисунок 2.3. Обладнання Abbott: (а) система m2000sp RealTime і (б) комплект реактивів RealTime MTB Amplification 126

Рисунок 2.4. Обладнання Becton Dickinson: (a) система BD MAX™ та (b)картриджі BD MAX PCR 127
Рисунок 2.5. Принципи тесту (a) MTB FluoroType® та (b) MTBDR®FluoroType® 127
Рисунок 2.6. Обладнання Roche (a) система cobas® 6800 або 8800 та 128
Таблиця 2.20. Геномні регіони мікобактерій, на які спрямовані різнітести для виявлення ТБ, включені в оцінку 129
Обґрунтування та доказові дані 130
Аналіз співвідношення «витрати/ефективність» 132
Якими є порівняльні витрати, доступність та співвідношення 132
Перспективи тестування 134
Систематичний огляд 134
Опитування 135
Висновки огляду та опитування 135
Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцевікористувачі оцінюють основні результати? 135
Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сферіохорони здоров'я? 136
Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін? 137
Чи реалістична реалізація втручань? 138
Рекомендації щодо впровадження 139
2.3. Ліпоарабіномананановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) 140
Примітки 142
Опис тестів 142
Рисунок 2.7. Тест Alere Determine TB LAM Ag (AlereLAM): 143
визначення позитивного статусу 143
Обґрунтування та доказові дані 143
Запитання PICO 144
Підсумок результатів 145
Таблиця 2.21. Загальні показники чутливості та специфічності при використанні AlereLAM для діагностики ТБ залежно від досліджуваної популяції 148
Аналіз економічної ефективності 151
Перспективи тестування 151
Таблиця 2.22. Підсумковий огляд змін у настанові 2015 р. та оновленій настанові 2019 р. 143
2.4. Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної резистентності. 147
Автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду та АМБП другого ряду 147
Рекомендації 148
Урахування підгруп 148
Опис тесту 149
Таблиця 2.23. Гени-мішені, пов'язані з лікарськими засобами, регіоникодону та послідовності нуклеотидів, які визначають наявність варіантів, пов'язаних з резистентністю до препаратів, у аналізі Xpert MTB/XDR 150
Аналіз співвідношення «витрати/ефективність» 154
Які порівняльні витрати, доступність та співвідношення 154
Перспективи тестування 157
Висновки огляду та опитування 157
Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров'я? 158
Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін? 158
Чи є впровадження тестів реалістичним? 158
Рекомендації щодо впровадження 160
Лінійний зонд-аналіз (тести LPA) першого ряду 161

Примітки 162
Опис тестів 162
Рисунок 2.8. Приклади показань зчитування смужки LPA: (A) Hain GenoType MTBDRplus версії 1 та версії 2 (Hain Lifescience, ... 164
Обґрунтування та доказові дані 164
Таблиця 2.22. Порівняння результатів трьох тестів LPA для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазидуз фТМЧ в якості референтного стандарту 166
Лінійний зонд-аналіз (тести LPA) другого ряду 167
Примітки 168
Опис тестів 169
Таблиця 2.24. Характеристики GenoType MTBDR*sl* версій 1.0 та 2.0,відповідно до даних виробника 170
Рисунок 2.9. Приклади тлумачення різних показників GenoType MTBDR*sl* 171
Обґрунтування та доказові дані 172
Ефективність застосування LPA другого ряду у зразкахмокротиння та культивованих ізолятах 172
Таблиця 2.25. Точність GenoType MTBDR*sl* (версія 1.0) для виявленнярезистентності 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 173
Рекомендації щодо впровадження 174
Коментар Робочої Групи: 175
Опис тесту 177
Рисунок 2.10. Тест-смужка Nipro GenoScholar PZA-TB II (a) тавміст набору Nipro GenoScholar PZA-TB II 177
Обґрунтування та доказові дані 178
Аналіз співвідношення «витрати/ефективність» 180
Які порівняльні витрати, доступність та співвідношення 180
Перспективи тестування ..... **Помилка! Закладку не визначено.**
Висновки огляду та опитування 183
Чи є важлива невизначеність або різниця в тому, наскільки кінцеві користувачі оцінюють основні результати? 183
Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорони здоров'я? 183
Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін? 184
Чи є впровадження тестів реалістичним? 184
Рекомендації щодо впровадження 185
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 3: ДІАГНОСТИКА. ПРОВЕДЕННЯШВИДКОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ТБ (ОНОВЛЕННЯ 2021) 185
РОЗДІЛ 3. ЛІКУВАННЯ ЧУТЛИВОГО ДО АМБП ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ «НАСТАНОВИ ВООЗ З ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-ЧУТЛИВОГО ТБ» (2022) 193
3.1 Лікування чутливого ТБ за 6-місячною схемою 193
- Нові випадки ТБ легень повинні отримувати рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR *(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).* 193
- Скрізь, де це можливо, препарати для лікування нових пацієнтів із ТБ легень призначаються щодня протягом усього курсу терапії *(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).* 193
- У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час підтримувальної фази, рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).* 193

• Для лікування пацієнтів із чутливим ТБ рекомендується використовувати КФД у формі таблеток замість окремих лікарських форм *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних).* 193
• У нових хворих на легеневі ТБ, які отримували лікування за схемою, що містить рифампіцин протягом усього лікування, якщо після завершення інтенсивної фази виявляється позитивний мазок мокротиння, продовження інтенсивної фази не рекомендується *(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).* 193
3.2 Лікування чутливого ТБ із використанням 4-місячних схем 193
• Пацієнти віком 12 років і старше з чутливим до ліків ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, моксифоксацину та піразинаміду (2HPMZ/2HPM) *(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних) – нова рекомендація.* 193
3.3 Лікування чутливого ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) у людей, які живуть із ВІЛ. 193
• Рекомендується, щоб пацієнти з ТБ, які живуть з ВІЛ, отримували принаймні таку саму тривалість лікування ТБ, що і на ВІЛ-негативні пацієнти з ТБ (*Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).* 193
• У ЛЖВ, АРТ треба починати якомога раніше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості клітин CD4. Дорослі та підлітки *(Наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до помірної);* Діти та немовлята *(Наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).* 193
3.4 Застосування ад'ювантних кортикостероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту ... 194
• У пацієнтів з ТБ менінгітом слід використовувати початкову ад'ювантну кортикостероїдну терапію дексаметазоном або преднізолоном, поступово знижуючи дозу протягом 6-8 *(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).* 194
• У пацієнтів із ТБ перикардитом може бути використана початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).* 194
Нові випадки ТБ легень повинні отримувати рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR *(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).* 194
РОЗДІЛ 45. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 4 ЗВЕДЕНОЇНАСТАНОВИ ВООЗ : ЛІКУВАННЯ. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ (2020) 219
4.1. Схема лікування чутливого до рифампіцину, резистентного доізоніазиду ТБ 219
Зауваження щодо підгруп 225
Рекомендації щодо впровадження 226
4.2. Короткострокове лікування МЛС/Риф-ТБ із застосуваннямбедаквіліну перорально 234
4.3. Довгострокове лікування МЛС/Риф-ТБ 248
Примітки 258
Таблиця 4.3. 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)[a] 262
Коментар Робочої Групи: 292
Жінкам репродуктивного віку, які отримують АМБТ з приводу ТБ, особливо ЛС-ТБ, необхідно надавати рекомендації щодо планування вагітності із використанням бар'єрних або інших засобів контрацепції. Вагітність та/або грудне вигодовування не є протипоказанням для лікування ТБ/ЛС-ТБ. 292
У вагітних та породіль лікування чутливого до АМБП ТБ призначається за стандартизованою 6-місячною схемою 2HRZE/4HR; лікування ЛС-ТБ призначається згідно з Розділом 5 цієї Настанови. Лікування ТБ/ЛС-ТБ у вагітних починають відразу після

встановлення діагнозу. За умови задовільного стану пацієнтки і відсутності клінічних ознак прогресування ТБ лікування ЛС-ТБ може бути відтерміноване до другого триместру вагітності. Рішення про відтермінування лікування приймається лікарським консиліумом спільно з лікарем акушером-гінекологом та пацієнткою. Застосування ін'єкційних препаратів (Am) в схемі лікування вагітних протипоказано через ототоксичний вплив на плід. Застосування Eto (Pto), PAS не рекомендовано через ризик розвитку небажаних реакцій (нудота, блювання) та потенційний тератогенний ефект на плід. 292
Всім вагітним пацієнткам під час лікування ТБ/ЛС-ТБ призначається піридоксин у профілактичному дозуванні. 292
Рекомендації щодо впровадження 297
Коментар Робочої Групи: 306
4.4. Лікування МЛС-ТБ з додатковою резистентністю до фторхінолонів засхемою, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL) 317
Обґрунтування та доказові дані 317
Зауваження щодо підгруп 344
Рекомендації щодо впровадження 346
Моніторинг та оцінювання 351
4.5. Моніторинг відповіді пацієнта на лікування МЛС-ТБ звикористанням культурального дослідження 352
Зауваження щодо підгруп 356
Рекомендації щодо впровадження 357
Моніторинг та оцінювання 357
4.6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, що отримують антимікобактеріальне лікування за схемами другого ряду 358
Огляд результатів 359
Переваги 359
Ризики 360
Коментар Робочої Групи: 360
4.7. Хірургічне втручання у пацієнтів з МЛС-ТБ 361
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 4: ЛІКУВАННЯ. ЛІКУВАННЯЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ (2020) 365
РОЗДІЛ 5. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПІДТРИМКИ ПАЦІЄНТІВ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 4 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ЛІКУВАННЯ. ДОГЛЯД ТА ПІДТРИМКА ПРИ ТБ (2022). 385
5.1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБТБ 385
5.2 Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ 396
В Україні госпіталізація пацієнтів з ТБ здійснюється за такимипоказаннями: 398
Виписка зі стаціонару і допуск до роботи та навчання 399
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО Модулю 4 Зведеної Настанови ВООЗ: Лікування. Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки (2022) 402
РОЗДІЛ 6. ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТБ 414
6.1. Визначення популяцій для тестування на латентну ТБ інфекцію та надання ПЛ ТБІ ТБ 414
Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ 414
Обґрунтування та доказові дані 414
Діти, що живуть з ВІЛ 416
Обґрунтування та доказові дані 416
Осередкові контакти при легеневому ТБ[81] 417
Обґрунтування та доказові дані 418
Таблиця 6.1. Об'єднані оцінки ризику розвитку активної форми ТБ серед осередкових контактів, поділених за віком та наявністю ЛТБІпорівняно до загального населення 419

Контакти пацієнтів з МЛС-ТБ 420
Обґрунтування та доказові дані 420
2. 10 ключових етапів у відстеженні контактів 422
Інші групи ризику 423
Обґрунтування та доказові дані 423
Рекомендації щодо впровадження 425
6.2. Виключення активної форми ТБ 430
ЛЖВ 430
Обґрунтування та доказові дані 431
Осередкові контакти пацієнтів з активною формою ТБ: діти віком до 5 років[84] 433
Обґрунтування та доказові дані 433
Осередкові контакти пацієнтів з активною формою ТБ: особи вікомвід 5 років та інші групи ризику 434
Обґрунтування та доказові дані 435
Рекомендації щодо впровадження 436
Рисунок 6.1. Алгоритм тестування на ЛТБІ та призначення ПЛ ТБІ в осіб з груп ризику 438
6.3. Тестування для виявлення латентної ТБ інфекції 440
Обґрунтування та доказові дані 440
Рекомендації щодо впровадження 442
6.4. Варіанти ПЛ ТБІ ТБ 443
Схеми лікування із застосуванням ізоніазиду та рифаміцину 443
Обґрунтування та доказові дані 444
Рекомендації щодо впровадження 447
Взаємодія лікарських засобів 449
Вагітність 449
Таблиця 6.2. Рекомендоване дозування препаратів для ПЛ ТБІ 450
Інші підгрупи та умови 451
Інші міркування 452
Профілактичне лікування МЛС-ТБ 454
Обґрунтування та доказові дані 454
Рекомендації щодо впровадження 455
6.5. Моніторинг та оцінювання 455
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 1: ПРОФІЛАКТИКА.ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТБ 459
РОЗДІЛ 7. ВЕДЕННЯ ТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 5 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ВЕДЕННЯ ТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, 2022). 469

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 спричинюєкоронавірус SARS-CoV-2
DOT	лікування ТБ 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 Фредериціа інтервал QT
VOT	лікування ТБ під безпосереднім наглядомза 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 ТБ
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
Вікові групи	до термінів, які використовуються в цьому Стандарті, застосовуються такі визначення: немовлята або новонароджені: віком до 1 року (12 місяців) діти: віком до 14 років (включно) діти молодшого віку: віком до 5 років (включно) підлітки: діти віком 15-17 років (включно) дорослі: особи віком 18 років і старше
ВР	відносний ризик
ГЕБ	гематоенцефалічний бар'єр
ГРН	група з розробки настанови
Групи підвищеного ризику розвитку ТБ	будь-які групи людей, серед яких поширеність або захворюваність ТБ значно вище, ніж серед загального населення
гТМЧ	тест на медикаментозну чутливість, отриманий за допомогою генотипових методів діагностики
ДІ	довірчий інтервал
ЕКГ	електрокардіограма
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
ЗПТ	замісна підтримувальна терапія

ІДП	індивідуальні дані пацієнтів
ІМТ	індекс маси тіла
Індексний випадок/пацієнт	вперше виявлений новий або повторний випадок ТБ у людини будь-якого віку в конкретному місці її проживання або інших співставних умовах, де існує ризик зараження для інших людей. Індексний випадок - це випадок, який підлягає розслідуванню та виявленню контактних осіб, хоча такий пацієнт може і не бути джерелом інфекції (вихідним випадком)
Ймовірний ТБ	випадок із симптомами або ознаками, що можуть свідчити про захворювання на ТБ (синоніми передбачуваний ТБ, підозра на ТБ)
ІФ	інтенсивна фаза
КМД	комп'ютерна медична діагностика пов'язаних з ТБ відхилень на РГК
КНС	кількість осіб, яким необхідно провести скринінг для діагностування однієї людини з ТБ
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
Легеневий ТБ	будь-який бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований випадок ТБ з ураженням паренхіми легень або трахеобронхіального дерева, у дітей – включно з ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів без рентгенологічних змін у легенях. Міліарний ТБ класифікується як легеневий ТБ з огляду на наявність ураження в легенях
ЛЖВ	люди, які живуть з ВІЛ
ЛС-ТБ	лікарсько-стійкий ТБ
ЛТБІ	латентна ТБ інфекція, стан стійкої імунноївідповіді на антигени МБТ непіслявакцинального характеру за відсутності будь-яких клінічних проявів активного ТБ (синонім туберкульозна інфекція – далі також ТБ інфекція)

Людино-орієнтована медична допомога (людино-орієнтований підхід)	медична допомога, при наданні якої поважаються та враховуються індивідуальні уподобання, потреби і цінності пацієнта, заохочується інформоване, спільне прийняття рішень і самовизначення пацієнта, а також гарантується, що цінності пацієнта враховані лікуючим лікарем під час прийняття клінічних рішень. Цей підхід повинен давати можливість пацієнтам знати й використовувати свої права та виконувати свої обов'язки щодо лікування
МБТ	мікобактерія туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*)
мВРД	молекулярні дослідження, рекомендовані ВООЗ для діагностики ТБ
мКРЛ	модифікований короткостроковий режим лікування лікарсько-стійкого ТБ
МЛС/Риф-ТБ	ТБ із множинною лікарською стійкістю/ рифампіцин-резистентний ТБ
МЛС-ТБ	ТБ із множинною лікарською стійкістюзахворювання на ТБ, викликане збудником, стійким, як мінімум, до ізоніазиду та рифампіцину)
МРС	мікробіологічний референтний стандарт
Надавачі медичних послуг	в контексті цієї Настанови ЗОЗ будь-якої форми власності та організаційно-правової форми діяльності, а також фізичні особи - підприємці, які зареєстровані в установленому законодавством порядку та мають ліцензію на право провадження господарської діяльності з медичної практики, підприємства, установи та організації, що належать до сфери управління центральних органів виконавчої влади та надають медичну допомогу
Небажане явище	в контексті цієї Настанови будь-яке несприятливе з медичної точки зору явище, що спостерігається після прийому АМБП та необов'язково має причинно-наслідковий зв'язок з використанням АМБП
Недостатня маса тіла	у дорослих та дітей віком старше 10 років – значення показника індексу маси тіла, нижчого за 18,5; у дітей віком до 10 років – значення показника Z-оцінки маси тіла до віку нижчої, за -2 стандартні відхилення
Нетяжкий ТБ легень	1) ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; 2) неускладнений ТБ плеврит (без емпієми або пневмотораксу); 3) олігобацилярне, безкавернозне захворювання на ТБ, обмежене однією часткою легень і без міліарного малюнка. Використовується для визначення тривалості лікування чутливого до АМБП ТБ
Нрез-ТБ	підтверджений рифампіцин-чутливий, ізоніазид-стійкий ТБ

Операційне дослідження	в контексті цієї Настанови прикладні дослідження, спрямовані на створення доказової бази фактичних даних, що використовуватиметься для ефективного, стійкого та надійного впровадження заходів у системі охорони здоров'я з метою покращення здоров'я або результатів лікування пацієнтів. Подібні дослідження спрямовані на усунення інформаційних прогалин щодо ефективності, дієвості та існуючих практик лікування, що дозволяє досягти найбільших успіхів у боротьбі з хворобами та підвищити ефективність програм громадського здоров'я
Паліативна допомога	комплекс заходів, спрямованих на покращення якості життя пацієнта з захворюваннями, що обмежують життя, або з захворюваннями, що загрожують життю шляхом запобігання та полегшення фізичних, психологічних, духовних страждань і допомоги членам його сім'ї, іншим особам, що здійснюють за ним догляд. Паліативна допомога включає не лише допомогу наприкінці життя, пацієнт може отримувати елементи паліативної допомоги (психологічну, соціальну та/або духовну підтримку) протягом всього курсу АМБТ
Позалегеневий ТБ	будь-який бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований випадок ТБ з ураженням органів, відмінних від легень (наприклад, плеври, периферичних лімфатичних вузлів, черевної порожнини, сечостатевої системи, шкіри, суглобів і кісток, мозкових оболонок). У дітей ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів класифікується як легеневий ТБ.
ПЛ ТБІ	профілактичне лікування ТБ інфекції – лікування, яке пропонують особам із можливим ризиком розвитку захворювання на ТБ длязменшення цього ризику
Побічна реакція	будь-яка ненавмисна і шкідлива реакція на лікарський засіб; будь-яка ненавмисна і шкідлива реакція на вакцину, туберкулін, якщо вона спричинена чи прискорена активним компонентом (одним з інших компонентів) або пов’язана з порушеннями, що виникають у процесі виробництва вакцини, туберкуліну, включаючи пристрій для введення, що надається виробником
Пре-ШЛС-ТБ	захворювання на ТБ, 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 ТБ
ПФ	фаза продовження
Риф-ТБ	рифампіцин-резистентний ТБ

РКД	рандомізоване клінічне дослідження
РГК	рентгенографія грудної клітки
Сімейно-орієнтована медична допомога	сімейно-орієнтовані моделі медичної допомоги охоплюють втручання, обрані на підставі потреб, цінностей і уподобань дитини/підлітка та членів його сім'ї або інших законних представників, які здійснюють догляд за дитиною. Вони можуть включати санітарну просвіту, спілкування, матеріальну чи психологічну підтримку
сКРЛ	стандартизований короткостроковий режим лікування лікарсько-стійкого ТБ
Систематичний скринінг на ТБ	систематичне виявлення людей, схильних до ризику захворювання на ТБ, в заздалегідь визначеній цільової групі з використанням тестів, обстежень або інших процедур, які можуть бути оперативно застосовані
СМР	спинно-мозкова рідина
СРБ	С-реактивний білок
СЯД	синтез якісних даних
ТАНК	тест ампліфікації нуклеїнових кислот
ТБ	туберкульоз – захворювання, яке викликається Mycobacterium tuberculosis. Характеризується ознаками та/або симптомами захворювання на ТБ і відрізняється від ЛТБІ, тим що не супроводжується ознаками або симптомами ТБ. В контексті цієї Настанови може позначатись як «активний ТБ», «активна форма ТБ» або «захворювання на ТБ», щоб розрізняти ТБ та ЛТБІ
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
ТГНХ	тяжкий гострий стан неповноцінного харчування
ТМЧ	тест на медикаментозну чутливість
ТШП	туберкулінова шкірна проба – тест, заснований на внутрішньошкірному введенні комбінації мікобактеріальних антигенів (стандартний метод ідентифікації людей, інфікованих МБТ, з використанням проби Манту з препаратами туберкуліну в стандартному розведенні), що викликають імунну реакцію (гіперчутливість сповільненого типу), представлену індурацією, яку можна вимірювати в міліметрах
Тяжкий ТБ легень	наявність двостороннього ТБ легень або значного ураження паренхіми на РГК.

	У дітей віком до 15 років тяжкий ТБ легень визначають за наявності порожнин або двостороннього захворювання на РГК.
Тяжкий позалегеневий ТБ	наявність міліарного (дисемінованого) ТБ або туберкульозного менінгіту (далі також – ТБ менінгіт). У дітей і підлітків віком до 15 років, до тяжких відносять усі позалегеневі форми ТБ за виключенням лімфаденопатії (ТБ периферичних лімфовузлів або ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів без обструкції дихальних шляхів)
ФНП	фактор некрозу пухлини
фТМЧ	тест на медикаментозну чутливість, отриманий за допомогою фенотипових методів діагностики
ЦД	цукровий діабет
ЦНС	центральна нервова система
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ШЛС-ТБ	ТБ із широкою лікарською стійкістю: захворювання на ТБ, 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 Риф-ТБ

ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ

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 МЛС-ТБ. У 2021 р. вУкраїні зареєстровано 18 241 випадки захворювання на активний ТБ, включно із рецидивами. У розрахунку на 100 000 населення показник захворюваності становив 44,0, що на 2,2 % більше ніж у попередньому році та було пов'язано із поступовим відновленням послуг охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19.

Повномаштабна збройна агресія російської федерації проти України, яка розпочалася 24 лютого 2022 року, привела до масштабної гуманітарної кризи, яка охопила все населення України, та, вірогідно, у перспективі викликатиме збільшення поширення ТБ, як це доведено на досвіді історії воєнних конфліктів у світі. Донині, доступ до медичної допомоги залишається утрудненим на всій території країни, включно з регіонами, які безпосередньо не постраждали внаслідок агресії. Труднощі в отриманні якісної медичної допомоги в Україні обумовлені браком медичних працівників через їхню мобілізацію або виїзд, перенавантаженням системи охорони здоров'я біженцями, перервами у забезпеченні лікувальних закладів ліками та засобами медичного призначення, загальним погіршенням стану здоров'я населення. Ситуацію додатково погіршує зниження на 30% виявлення ТБ у 2020 році, викликане пандемією COVID-19, з відновленням у 2021 році лише на 2,2%. Недовиявлені у 2020-2021 роках люди із захворюванням на ТБ вірогідно продовжують поширювати ТБ інфекцію у громадах, що підсилює епідемічні ризики.

Аналогічна ситуація склалася с виявленням МЛС-ТБ – найбільш несприятливої форми ТБ. В 2021 р. в Україні було виявлено 3884 випадків МЛС-ТБ проти 4083 випадків МЛС-ТБ у 2020 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 в Україні становив 51%, в Європейському регіоні – 58,6%, в середньому у світі – 57%. Показник ефективності лікування 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.

Саме тому впровадження національних стандартів медичної допомоги за ТБ, заснованих на принципах доказової медицини, є нагальною потребою. Клінічну настанову «Туберкульоз» (далі – КН «ТБ») розроблено мультидисциплінарною робочою групою з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Туберкульоз», затвердженої наказом

Міністерства охорони здоров'я України від 18 серпня 2020 року № 1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2021 року № 265).

В КН «ТБ» наведено оновлені аспекти контролю за ТБ інфекцією, що ґрунтуються на сучасних міжнародних підходах, заснованих на принципах доказової медицини). Опрацювання КН «ТБ» здійснювалось відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28 вересня 2012 року № 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 листопада 2012 року № 2001/22313.

Дана КН «ТБ» є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією «Зведеної настанови ВООЗ з ТБ», виданої у 2020–2022 рр., що складається п'яти модулів:

Модуль 1: профілактика. Профілактичне лікування ТБ (WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment, 2020);

Модуль 2: скринінг. Систематичний скринінг на ТБ (WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 2: Screening – Systematic screening for tuberculosis disease, 2021);

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

Модуль 4: лікування. Лікування лікарсько-стійкого ТБ. (WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 4: Treatment - Drug- Resistant Tuberculosis Treatment, 2020).

Модуль 4: лікування. Лікування лікарсько-чутливого ТБ. (WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 4: Treatment - Drug- Succeptible Tuberculosis Treatment, 2022)

Модуль 4: лікування. Догляд та підтримка при ТБ. (WHO Consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment: tuberculosis care and support, 2022)

Модуль 5: ведення ТБ в дітей і підлітків (WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents, 2022).

Ці інформаційні джерела були обрані робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з ТБ, що ґрунтується на принципах доказової медицини щодо ефективності табезпеки 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 КН «ТБ» в Україні доступні всі підходи до скринінгу, діагностики та лікування захворювання на активний ТБ та 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 КН «ТБ».

Поточну КН «ТБ» не слід розцінювати як визначений стандартнадання медичних послуг, проте в ній визначено мінімально необхідний перелік діагностично-лікувальних заходів. Шаблонне дотримання положень КН «ТБ» 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 ЗОЗ.

Дана КН «ТБ» 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 зазначених 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 веб-додатках до кожного розділу Зведеної настанови ВООЗ з ТБ (2020-2022).

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

Рекомендації

Скринінг на ТБ у цільових групах населення

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

1.2. Можна проводити систематичний скринінг на ТБ серед людей з факторами структурного ризику захворювання на ТБ. 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. ЛЖВ слід систематично проходити скринінг на ТБ під час кожного відвідування ЗОЗ.
(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 ТБ 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 ТБ і мають за даними 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 ТБ, систематичний скринінг на ТБ 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 ТБ, 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 ТБ і потребують обстеження з метою виявлення або спростування 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 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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ у серед пацієнтів становить більше10%,слід систематично тестувати на ТБ за допомогою молекулярного діагностичного експрес-тесту, рекомендованого ВООЗ. *(Нова рекомендація: наполеглива рекомендація, помірна якість доказовихданих щодо точності тесту)*

1.16. Серед осіб молодше 15 років, які мають тісні контакти з хворими на ТБ, має проводитися систематичний скринінг на ТБ 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 ТБ 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 ТБ. *(Нова рекомендація: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)*

У контексті цих настанов систематичний скринінг на ТБ визначається як **систематизоване виявлення людей, які належать до групи ризику захворювання на ТБ, у заздалегідь визначеній цільовій групі з використанням тестів, обстежень або інших процедур, які можна швидко застосувати**. Скринінг-тести, обстеження або інші процедуриповинні чітко відокремлювати людей з високою ймовірністю захворювання на ТБ від людей, захворювання яких на ТБ 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 ТБ ініціюється медичнимзакладом. 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 ТБ пацієнти з медичними станами, що становлять фактори ризику захворювання на ТБ (наприклад, ЛЖВ, або особи із захворюванням на цукровий діабет), які можуть звертатися задопомогою з інших причин, крім симптомів, що можуть бути зумовлені ТБ.

Скринінг на ТБ виконує два основні завдання: перше полягає у забезпеченні того, щоб захворювання на ТБ було виявлено на ранніхтермінах і лікування розпочато негайно, з кінцевою метою зменшення ризикуотримання незадовільних результатів лікування, поганих наслідків для здоров'я та несприятливих соціальних та економічних наслідків ТБ; друге – у зменшенні поширеності захворюваності на ТБ на рівні громади через припинення передачі МБТ та попередження виникнення нових випадків захворювання на ТБ у майбутньому. Окрім випадків захворювання на ТБ, за допомогою скринінгу також можна визначити осіб, які відповідають критеріям для проходження та яким потенційно потрібно пройти курс ПЛ ТБІ після виключення діагнозу ТБ, 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 ТБ: індивідуальний та рівень спільноти. Для осіб, хворих на ТБ, скринінгові втручання можуть пришвидшити та підвищити ймовірність встановлення діагнозу та початку лікування і при цьомудопомагають уникнути багатьох перешкод у питанні діагностики та лікування,з якими можуть зіткнутися люди, які страждають на ТБ, а саме:

- відсутність знань про ознаки та симптоми ТБ;
- нерозпізнавання симптомів;
- неможливість звернутися за допомогою або недостатність ресурсів для отримання лікування;
- відсутність доступу до послуг з діагностики та лікування з приводу ТБ;
- звернення за допомогою до надавачів медичних послуг, які не мають достатніх знань щодо лікування ТБ, або до закладів, послуги здіагностики та лікування ТБ в яких недоступні або достатньо якісні. Окрім поліпшення здоров'я та добробуту кожної людини, скринінгові втручання стосовно інфекційних захворювань на кшталт ТБ, також стосуються епідеміології хвороби на рівні громади. Скринінг на ТБ, за допомогою якого виявляють та лікують певну частку з групи людей, хворихна ТБ, в громаді, спрямований на зменшення поширеності, передачіта 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 ТБ та, тим самим, користі, отриманої більшою громадою за рахунокзменшення тягаря ТБ серед населення. Рисунок 1.1 узагальнює потенційний внесок скринінгу на ТБ у стандартну практику лікування ТБ з урахуванням вищезазначених загальних принципів, та демонструє концептуальні підходи, якими керувались автори при складанні оновлених настанов щодо проведення скринінгу на ТБ 2021 року.

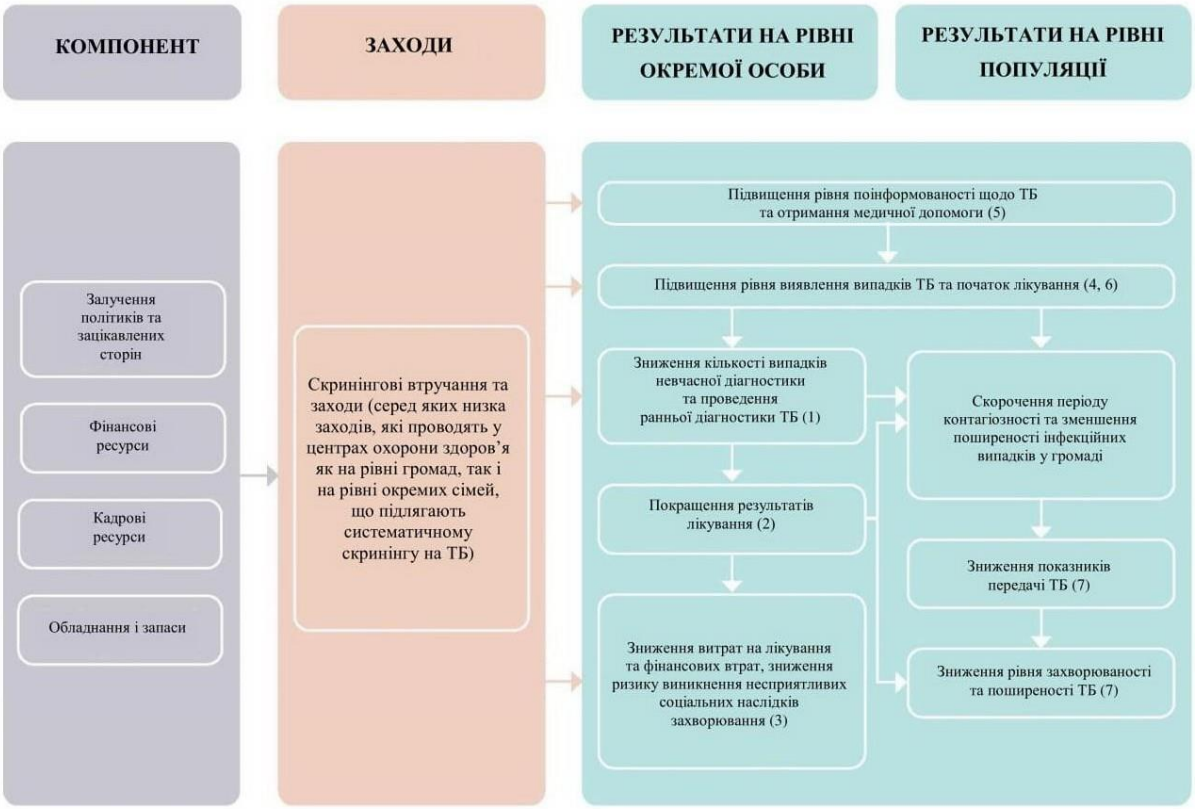


Рисунок 1.1 Концептуальні принципи, які лягли в основу оновлених настанов ВООЗ щодо проведення систематичного скринінгу на ТБ ВООЗ 2021 року. Цифри в дужках – номер питання у форматі PICO.

Запитання PICO

1. Чи виявляє скринінг на ТБ, проведений серед людей, які страждають на ТБ, 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 ТБ у у людей, хворобуяких 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 ТБ, та їхніх сімей, у порівнянні з встановленням діагнозу та проходженням курсу лікування після діагностики за допомогоюпасивного виявлення випадків?

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

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

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

7. Чи впливає скринінг на ТБ на епідеміологію ТБ вгромаді, зокрема на поширеність, захворюваність та передачу, порівняно з пасивним виявленням випадків?

8. Якою є ефективність ряду скринінгових інструментів серед ЛЖВ, 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 ТБ, порівняно з МРС?

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

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

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

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

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

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

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

Систематичним скринінгом на ТБ можна охопити всю популяцію (скринінг для всієї громади); скринінг також може бути націленийна обрані групи ризику або підгрупи людей, які мають підвищений ризик інфікуватись та захворіти на ТБ, 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 ТБ, або без них), а також на тих, хто незвертається за допомогою (оскільки не вважають, що мають проблеми зі здоров'ям, які потребують лікування, не мають доступу до медичної допомогиабо з інших причин). Крім того, скринінг може допомогти виявити людей, якімають особливо високий ризик розвитку ТБ, і, отже, їм може знадобитися повторний скринінг. Це можуть бути, наприклад, люди, в яких виявлені відхилення від норми на РГК, що можуть свідчити про ТБ, але яким на момент скринінгу не поставлено діагноз ТБ, або люди, яким рекомендовано пройти ПЛ ТБІ. Поєднання скринінгу на ТБ зі скринінгом на фактори ризику виникнення ТБ також може допомогти виявити фактори ризику на індивідуальному рівні або рівні громади, супутні захворювання та соціально-економічні детермінанти, якіпотребують 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 ТБ, ймовірно, переважує небажані ефекти, даються умовні рекомендації, але компроміси, рентабельність, доцільність чидоступність, 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 ТБ особам, які належать до груп, що, за відсутності ранньої діагностики та лікування, маютьособливо високу ймовірність не виявлення ТБ 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, такі 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 ТБ для всіх груп населення та у всіх середовищах, всім людям, яким попередньо встановлено діагноз ТБ, 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 ТБ. Людям, у яких під час скринінгу виявленосимптоми або прояви, що можуть свідчити про ТБ, але яким не встановлено діагноз ТБ, слід надавати консультації та рекомендуватизвертатися за медичною допомогою, якщо їхні симптоми тривають, з'являються повторно або погіршуються. За можливості слід запропонувати цим особам пройти повторне обстеження на ТБ.

Людям, яким встановлено діагноз ТБ 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 ТБ. Втрата або затримка набору ваги в процесі лікування потребують подальшого клінічногообстеження (наприклад, з метою виявлення стійкості до АМБП , поганої прихильності до лікування або супутніх захворювань) та оцінки харчування, з метою визначення лікувальної тактики.

Скринінг груп населення з підвищеним ризиком захворювання на ТБ 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 маютьстояти на заваді в'їзду чи працевлаштуванню або дискримінувати жодну особу.

---

[1]Принцип підзвітності ВООЗ передбачає відповідальність за поводження з особистими даними і узгодженість з іншимиетичними 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 ТБ 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 ТБ 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, ТБ 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 ТБ, не повинен впливати на процедуру імміграції, а також використовуватись для примусової міграції чи заборони в'їзду до країни. При проведенні скринінгу узв'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 ТБ у загальній популяції

Рекомендація

1.1. Систематичний скринінг на ТБ може проводитись серед загальної популяції в районах із прогнозованою поширеністю ТБ у 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 ТБ, та громаді, в якій проводиться скринінг. Особи, у яких виявили ТБ, 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 ТБ, а відтак – подальшу передачу ТБ.

Існує обмежена кількість прямих доказових даних стосовно індивідуальної користі (поліпшення успіху лікування або зниження смертності) у результаті скринінгу на ТБ серед загальної популяції. Є певні дані, що систематичний скринінг допомагає зменшити затримку зі встановленням діагнозу ТБ 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 ТБ. Дослідження, яке проводилося у В'єтнамі серед населення з розрахунковою поширеністю ТБ 0,35%,в ході якого впродовж 3 років збиралося та за допомогою тесту Xpert MTB/RIFтестувалося мокротиння

всіх без винятку людей, засвідчило, що систематичний скринінг зменшує поширеність захворюваності на ТБу дорослих. Обсерваційне дослідження в Китаї, проведене у період між 2013 і2015 роками, показало, що три раунди скринінгу симптомів всіх без винятку людей у домогосподарствах з подальшою РГК призвели до послідовного зменшення абсолютної кількості людей, в яких був виявлений ТБ. Крім того, два дослідження продемонстрували нижчу частоту інфікування дітей у кластерах, де проводився скринінг на ТБ, порівняно з іншими, де втручання не проводилося.

Це оновлена рекомендація: раніше систематичний скринінг на ТБ у загальній популяції рекомендувався у визначених популяціях знадзвичайно високим рівнем невиявленого ТБ, який визначався як поширеність 1% або вище. На основі розглянутих оновлених даних члени ГРНдійшли 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 ГРНрекомендують розглядати можливість загальнопопуляційного скринінгу за поширеності невиявленого ТБ 0,5% або більше.

Рекомендації щодо впровадження

Серйозність та баланс бажаних та небажаних ефектів варіюють залежно від епідеміологічних умов (поширеності ТБ 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 ТБ, зокрема через більш ранню діагностику та легший перебіг захворювання, зниження витрат для пацієнта та ризику катастрофічних витрат, пов'язаних з ТБ. Баланс потенційних переваг та шкоди в проведення скринінгу може схилити на користь втручання залежно від таких факторів,як поширеність ТБ серед населення, яке має пройти скринінг (особливо це стосується випадків невиявленого ТБ), точність використовуваних скринінгових та діагностичних тестів, ефективність існуючих алгоритмів виявлення випадків ТБ 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 ТБ 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 їхвикористання впливають вимоги до ресурсів та реалізації. Скринінг симптомівє 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 ТБ серед населення можнадосягти за допомогою проведення повторних щорічних скринінгів з використанням чутливого скринінгового

алгоритму (мВРД з подальшим клінічним обстеженням). *Див.* розділ 1.2, щоб ознайомитися з рекомендаціямищодо 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 ТБ серед населення. Рентабельність загальнопопуляційного скринінгу з використанням високоточного алгоритму невідома, але чим вищапоширеність 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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ у громаді, хвилювання про збереження конфіденційності та можливе розкриття діагнозу, а також стурбованість необхідністю прийому АМБП.

У наступних розділах даються рекомендації для окремих груп високого ризику.

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

Рекомендація

1.2. Можна проводити систематичний скринінг на ТБ серед людей з факторами структурного ризику захворювання на ТБ. 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 ТБ – це ті групи, які зазнають підвищеного ризику розвитку ТБ та поганих наслідків для здоров'я внаслідок ТБ черезструктурні 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 ТБ, 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 ТБ включають бідність; недоїдання; перенаселеність та погану вентиляція у місцях проживання, роботи та зустрічей; і обмежений або взагалівідсутній 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 ТБ у порівнянні з пасивним виявленням випадків у цих групах ризику. Обсерваційні дослідження, які проводилися протягом 2013–2020 років, дозволяють припустити, що скринінг на ТБ, проведений серед груп населення, на яких впливають фактори структурного ризику, може спочатку збільшити кількість виявлених випадків ТБ та зменшити поширеність ТБ, 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 ТБ та тих, які мають обмежений доступ до медичних послуг, зокрема до високоякісних послуг з лікування ТБ.

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 ТБ та операційних міркувань слід ознайомитись з документом *«Лікування та контроль захворюваності на ТБ серед біженців та переміщених груп*

населення»[2].

1.1.3. Систематичний скринінг на ТБ у ЛЖВ

Рекомендація

1.3. ЛЖВ, слід систематично проходити скринінг на ТБ під час кожного відвідування ЗОЗ.
(Існуюча рекомендація: наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Обґрунтування і доказова база

ЛЖВ, мають приблизно в 19 разів більший ризик захворіти на ТБ, ніж ті, хто не має ВІЛ. У 2019 році, за оцінками, 44% ЛЖВ та хворіють на ТБ, не отримували допомоги,а 30% усіх смертей, пов'язаних з ВІЛ, були спричинені ТБ. Тож, забезпечення раннього виявлення та лікування ТБ серед усіх ЛЖВ, 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 ТБ та профілактичної терапії ізоніазидом для ЛЖВ, в умовах обмежених ресурсів*, і вона залишається актуальною. ГРН зауважила про важливість забезпечення діагностики ТБ на ранніх стадіях у цій групі ризику, представники якої мають високу ймовірність не виявлення ТБ та високий ризик погіршення стану здоров'я за відсутності ранньої діагностики та лікування.

Рекомендації щодо впровадження

Рекомендації щодо специфічних інструментів для скринінгу ЛЖВ, докладно описані в розділі 1.2.

ЛЖВ, результат скринінгового тесту яких позитивний або демонструє певні відхилення, повинні продовжувати проходити первинні діагностичні тести дляпідтвердження або виключення діагнозу ТБ, зокрема мВРД тест та ліпоарабіноманнановий імунохроматографічний тест (тест сечі LF-LAM), за наявності показань. Після виключення захворювання на ТБ 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 ТБ у осередкових та іншихблизьких контактів осіб із ТБ

Рекомендація

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

Обґрунтування і доказова база

Осередкові та близькі контакти осіб із захворюванням на ТБ мають високий ризик зараження ТБ та розвитку ТБ. Систематичний огляд, проведений під час оновлення настанови, продемонстрував, що зважена загальна поширеність захворювання на ТБ серед усіх близьких контактів хворих на ТБ 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 ТБ, проведення систематичного скринінгу у ційгрупі є наполегливою рекомендацією з 2012 року. На засіданні ГРН також були представлені докази щодо наслідків скринінгу серед контактів людей, хворих на ТБ, як для окремих осіб, так і для громади. Одне дослідження проведеного скринінгу осередкових контактів у В'єтнамі показалозбільшення 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 осередкових 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 ТБ 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 ТБ, виміряну через частоту інфікованості ТБ 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 ТБ. Дітям віком до 5 років, які є осередковими або близькими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких не виявлено ТБ за результатами клінічного обстеження або згідно з національними стандартами, слід проводити профілактичне лікування ТБ, навіть якщо тест на ЛТБІ недоступний. Дітям старше 5 років, підліткам та дорослим, які є осередковими і близькими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено ТБ 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 ТБ 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 ТБ, має будь-яку з наступних характеристик: бактеріологічно підтверджений ТБ легень, підтверджений або ймовірний МЛС-ТБ або ШЛС-ТБ, людина, яка живе з ВІЛ, або дитина молодше 5 років. Серед контактів пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим ТБ зважена загальна поширеність ТБ становила 3,4% (95% ДІ: 2,9–3,8).Серед контактів пацієнтів з МЛС-ТБ або ТБ з ШЛС-ТБ зважена загальна поширеність ТБ становила 3,7% (95%ДІ: 2,4–5,3). Зважена загальнапоширеність ТБ 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 ТБ з усіма іншими формами захворювань.

Визначення осередкового або близького контакту може сильно відрізнятися залежно від середовища, крім того, за певних обставин немає чіткого розмежування домогосподарств, тож, рішення щодо скринінгу осередкових та близьких 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 ПЛ ТБІ, якщо захворювання на ТБ виключено (*див.* «Рекомендаціїщодо впровадження»).

Контактні особи, які живуть з ВІЛ, також мають особливе значення при скринінгу контактів через приналежність до групи, в якій поширеність ТБ є надзвичайно високою. Контакти, які живуть з ВІЛ, також мають підвищений ризик швидкого прогресування до активного ТБ ,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 пацієнтомє людина, яка живе з ВІЛ, або актуальні обидві умови, усім осередковим та близьким контактам слід запропонувати консультування та тестування на ВІЛ. Для ЛЖВ, які є осередковими та близькими контактами особи,хворої на ТБ, і в яких після відповідного клінічного обстеження встановлена відсутність захворювання на ТБ, слід розглянути необхідність проведення ПЛ ТБІ.

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

Рекомендація

1.5. Систематичний скринінг на ТБ 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 ТБ порівняно із загальною популяцією, і вони часто мають обмежений доступ до медичних послуг. Оціночна захворюваність на ТБ 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 ТБ. В ході одного обсерваційного дослідження було продемонстровано, що серед ув'язнених, в яких захворювання було виявлено вході 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 ТБ у в'язницях може зменшити поширеність там ТБ. 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 ТБ в цій групі населення, члени ГРН вважають, що нині ця група ризику заслуговує наполегливої рекомендації щодо скринінгу на ТБ. Члени ГРН вважали, що впровадження скринінгу на ТБу 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 ТБ, 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 ТБ, 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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ є недостатніми, можна розпочати скринінг, щоб оцінити тягар невиявлених випадків ТБ серед ув’язнених, забезпечити обґрунтування для посилення загальної діагностики та лікування ТБ, 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 ТБ, повинен мати легкий доступдо обстеження. Людей, у яких під час скринінгу виявлено імовірність захворювання на ТБ, але в яких не діагностовано активну форму ТБ, слід поінформувати про важливість звернення за медичною допомогою, якщо симптоми зберігаються, з’являються повторно чи погіршуються.

1.1.6. Систематичний скринінг на ТБ у шахтарів та інших осіб, що зазнали впливу діоксиду кремнію

Рекомендація

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).

Обґрунтування і доказова база

Вплив діоксиду кремнію та силікоз є одними з найсильніших факторів ризику розвитку ТБ: 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 ТБ середних, вплив силікозу посилюється через високу поширеність ВІЛ. У хворих на ТБ 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 ТБ у працівників, які зазнають впливу діоксиду кремнію на робочихмісцях, є низькою, члени ГРН надають великого значення ранньому виявленню ТБ в цій групі ризику з огляду на високу ймовірність не виявлення ТБ, а також інших легеневих захворювань, які можутьбути 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 булоотримано 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 ТБ 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 сферавідповідальності роботодавця, а в законодавстві країни з охорони праці має бути норма, яка регулює це питання.

1.1.7. Систематичний скринінг на ТБ у людей, які відвідують ЗОЗ та мають фактори ризику захворювання на ТБ за клінічними показниками

Обґрунтування і доказова база

Рекомендації

1.7. У місцях, де поширеність ТБ у загальній популяції становить 100/100 тис. населення або вище, систематичний скринінг на захворюванняна ТБ може проводитись серед людей з фактором ризику розвитку ТБ, 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 ТБ і мають за даними РГК фіброзні ураження легень можуть систематично проходити скринінг на ТБ

(Існуюча рекомендація: умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Кілька клінічних характеристик, станів та супутніх захворювань можуть свідчити про підвищений ризик розвитку захворювання на ТБ або погані наслідки хвороби, або того й іншого. Люди, які не лікувалися від ТБ 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 ТБ або клінічного обстеження після скринінгу, а також під час клінічного обстеження з інших причин. Особи з іншими факторами ризику розвитку ТБ або несприятливих наслідків ТБ часто можна легко визначити в лікувальних закладах. У таблиці 1.1. узагальнені дані про основні фактори ризику виникнення ТБ 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 ТБ порівняно з пасивним виявленням випадків у цих групах ризику.

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

Фактор ризику	Ризик виникнення ТБ або несприятливих результатів захворювання
Фіброзні ураження на РГК	Дослідження продемонстрували підвищений ризик розвитку захворювання на ТБ серед осіб із фіброзними ураженнями, виявленими на РГК, яким не встановлено діагнозу ТБ[а].
Цукровий діабет (ЦД)	Систематичні огляди виявили, що ризик розвитку ТБ для пацієнтів із ЦД коливається від 1,5до 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].
ТБ в анамнезі	Пацієнти з ТБ в анамнезі мають підвищений ризик виникнення наступних епізодів ТБ, несприятливих результатів та розвитку ТБ, стійкого до ліків[в].
Хронічне захворювання легень	В ході досліджень виявлено ВР розвитку ТБ 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 ТБ, показник ВР становитьвід 1,5 до 2,0–3,3; курці також мають підвищений ризик стійкого до ліків ТБ та несприятливих наслідків ТБ, 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 ТБ. Аналіз залежності «вплив– відповідь» показав, що на кожні 10–20 г добового прийому алкоголю ризик виникнення ТБ 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 ТБ 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 ТБ із зниженням захворюваності на ТБ 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 ТБ через недоїдання, зокрема через вплив на клітинний імунітет та дефіцит мікронутрієнтів, а інші стани можуть збільшити ризик виникнення ТБ і недоїдання одночасно, зокрема психічні захворювання та вживання психоактивних речовин[з].
Вагітність	За даними дослідження, проведеного за даними національного реєстру в Швеції, захворюваність на ТБ серед вагітних та жінок у післяпологовому періоді є відповідно у 1,4 та 1,9 вищою за невагітних жінок. ТБ 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 ТБ: одне дослідження показало, що захворюваність на ТБ у пацієнтів з трансплантованим органом у 20–74 рази вища порівняно із загальною популяцією; одне дослідження показало, що захворюваність на ТБ у пацієнтів на діалізі у 10–25 разів вища 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 ТБ 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 медичною допомогою та повідомляють про ознакиабо симптоми ТБ, що повинно бути зроблено за усіх обставин, і особливо важливо для ретельного впровадження серед людей, які мають фактори ризику розвитку ТБ.

Мають бути визначеними пріоритети щодо груп на основі ризику виникнення ТБ, ризику несприятливих наслідків лікування, якщо діагностика затримується, та розміру групи ризику в певних умовах. ЛЖВ, люди, які нещодавно мали тісний контакт з хворим на ТБ, та люди з силікозом, повинні завжди проходити скринінг на ТБ, 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 ТБ

Інструменти для скринінгу на ТБ розроблені для того, щоб відокремити людей із більшою ймовірністю захворювання на ТБ від тих, хто має низьку ймовірність, і можна вважати, що вони не хворіють на ТБ. 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 комплексного клінічного обстеження, щоб підтвердити або виключити захворювання на ТБ у осіб, скринінг яких виявив позитивний результат.

Найкращою стратегією скринінгу є стратегія з високою загальною кількістю істинно позитивних випадків ТБ, 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 році ВООЗ опублікувала звіт, в якому узагальнені бажані характеристики або профілі цільових продуктів скринінгових тестів для виявлення ТБ. У звіті наголошено, що мінімальні вимоги до цільового скринінгового тесту – це загальна чутливість 90% і специфічність 70% для виявлення ТБ легень або виключення його у осіб, які проходять скринінг. Ґрунтуючись на цих орієнтирах, ГРН розглянула низку потенційних інструментів для скринінгу на ТБ у різних популяціях.

1.2.1. Інструменти для скринінгу на ТБ серед загальної популяціїта груп високого ризику

Рекомендація

1.9. Серед осіб віком старше 15 років, які належать до популяцій, у яких рекомендується скринінг на ТБ, систематичний скринінг на ТБ 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 ТБ 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 ТБ, 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 ТБ, 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 ЛЖВ, буде представлено пізніше, в рекомендаціях 1.11–1.15). Базовим стандартом, що застосовувався протягом усього періоду, був бактеріологічно підтверджений ТБ легень. У таблиці 1.2 підсумовується діагностична точність розглянутих скринінгових інструментів.

Таблиця 1.2. Діагностична точність симптомів, РГК та мВРД для скринінгу на ТБ

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 ТБ (кашель, кровохаркання, лихоманка, нічне потовиділення, втратаваги)	28 (3 915)	0,71	28 (460 878)	0,64
РГК (будь-яке відхилення від Норми)	22 (4 243)	0,94	22 (1 012 752)	0,89
РГК (відхилення віднорми, 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 інструментівГРН вважає, що всі три підходи (скринінг симптомів, РГК та мВРД) можуть мати значення для скринінгу на ТБ у загальній популяції. Рейтинг інструментів відповідно до демонстрованої точності, запропонованийГРН, це: 1 – РГК; 2 – мВРД; 3 – скринінг на будь-який симптом ТБ (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 ТБ. 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 ТБ.

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 ТБ в популяціях, що тестуються. Отже, слід інтерпретувати результати належним чином, а особи, результат скринінгу на ТБ яких, проведений за допомогою тесту мВРД, позитивний, повинні пройти ретельне клінічне обстеження, яке може передбачати подальші тести та процедури, такі, як РГК, повторний тест мВРДна додаткових зразках мокротиння та інші дослідження, щоб перед початком лікування остаточно встановити діагноз ТБ. 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, країниможуть обрати пріоритетність скринінгу на ТБ із використанням тестів мВРД серед певних підгруп з більш високим ризиком розвитку ТБ.

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, доступнихресурсів та рівності.

1.2.2 Використання програмного забезпечення для автоматизованого зчитування цифрових РГК

Рекомендація

1.10. Серед осіб віком старше 15 років, які належать до популяцій, у яких рекомендується скринінг на ТБ, 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 ТБ.
(Нова рекомендація: умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

Обґрунтування і доказова база

Використання РГК для скринінгу на ТБ є практикою, яка застосовується впродовж кількох десятиліть. Також РГК регулярно використовується для розподілу потоків пацієнтів, які звертаються до лікаря зознаками, симптомами

або факторами ризику розвитку ТБ, щоб визначити оптимальний клінічний метод для належного обстеження. Однак забагатьох 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 ТБ, які приймають різні фахівці або один фахівець через проміжок часу.

Розроблено численні специфічні програмні пакети, що забезпечують комп'ютерну медичну діагностику пов'язаних з ТБ відхилень на РГК (КМД) або автоматизовану інтерпретацію цифрових зображень РГК з чіткою метою визначення ймовірності захворювання на ТБ, як можливе вирішення із застосуванням технологій проблеми, пов'язаної з читанням РГК 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 ТБ – це тест,який можна швидко провести у людей, які звертаються до ЗОЗ,з метою виявлення тих, хто має пройти подальше діагностичне дослідження задля виявлення ТБ та тих, хто має пройти подальше дослідження для встановлення іншого діагнозу, відмінного від діагнозу ТБ (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 ТБ 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 ТБ 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 не виявлення ТБ чи інших, не пов'язаних з ТБ, 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 ТБ 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 ТБ, 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. Булопроведено 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 з пороговим показником, визначеним користувачем, щоб визначити, чи слід направляти пацієнта на подальшу діагностичну процедуру для виявлення ТБ. 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 ТБ 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.

[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.

Таблиця 1.3. Діапазони чутливості та специфічності програмного забезпечення для автоматизованого виявлення та зчитування рентгенологами, які інтерпретують цифрові РГК для виявлення бактеріологічно підтвердженого ТБ 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
РГК 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
РГК 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 РГК рентгенологом з урахуванням варіативностідумок 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 РГК, 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 ТБ.

Недоліком використання інтерпретації КМД замість інтерпретації РГК рентгенологами було те, що вона не можевиявити інші захворювання легень, окрім ТБ. Здатність КМД-технологій одночасно проводити скринінг багатьох легеневих або торакальних захворювань може бути привабливою для програм, однак ГРН немає даних про ефективність КМД для диференціальної діагностики.

Технології КМД, якщо сприяють збільшенню масштабів

рентгенографіїдля скринінгу та сортування імовірних випадків ТБ та покращуютьінтерпретацію зображень, у перспективі додають рівності в охопленні населення скринінгом на ТБ та розширюють доступ до лікування ТБ.

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 ТБ, і, отже, рекомендація може не обов'язково стосуватися інших форм ТБ (наприклад, не враховується позалегеневий ТБ, клінічно діагностований ТБ). 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 ТБ. 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, щобгарантувати, 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 РГК, 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 ТБ серед ЛЖВ

Рекомендації

1.11. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, систематичний скринінгна ТБ слід проводити з використанням рекомендованого ВООЗчотирисимптомного 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 якістьдоказових даних)*

1.12. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на ТБ 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 ТБ можна використовувати РГК.
(Нова рекомендація: умовна рекомендація, помірна якість доказових данихщодо точності тесту)

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

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

Обґрунтування і доказова база

Попри все більше застосування антиретровірусної терапії (АРТ) ТБ залишається основною причиною смертності серед людей зі СНІДом у всьому світі. У 2019 році ТБ став причиною приблизно 208000 (30%) смертей людей зі СНІДом. Сукупні підрахунки демонструють 44% недовиявлення випадків ТБ серед людей, хворих на ВІЛ-асоційований ТБ. Систематичний огляд результатів розтинів серед дорослих людей зі СНІДом виявив ТБ як основну причину смертей у 37,2% випадків (95%ДІ: 25,7–48,7%). ТБ 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 ТБ у ЛЖВ.

Основна складова каскаду лікування людей з ВІЛ – це рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу на ТБ (W4SS) для дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, що передбачає скринінг на кашель на момент обстеження, лихоманку, нічну пітливість або втрату ваги. Це єдина рекомендована ВООЗ стратегія проведення скринінгу на ТБ для ЛЖВ, з моменту його впровадження в 2011 році. Цю стратегію рекомендовано застосовувати при кожному зверненні пацієнта до ЗОЗ. Через високу негативну прогностичну цінність необхідність створення алгоритму W4SS, призначеного переважно для виключення наявності активної форми ТБ 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 ЛЖВ, які отримують АРТ, становила 51% (95%ДІ: 28,4–73,2%), а специфічність – 70,7% (95%ДІ: 47,7–86,4%). Для ЛЖВ, які 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 ТБ серед ЛЖВ. Засоби та стратегії скринінгу, розглянуті ГРН, включали дані дослідження вмісту С-реактивного білка (СРБ), РГК та мВРД як самостійних тестів, а також упоєднанні 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 ЛЖВ, і в яких проводили перевірку точності W4SS. В основному дослідження зосереджувались на захворюванні на ТБ легень. Незважений середній показник поширеності ТБ серед учасників цих дослідженьстановив 9,2% і коливався від 1% до 26%; 52% ЛЖВ отримали позитивний результат скринінгу із застосуванням W4SS. Чутливість W4SS серед усіх ЛЖВстановила 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 ЛЖВ, 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 ЛЖВ, які проходять лікування у стаціонарах, в середовищах, де поширеність ТБ серед учасників дослідження становила >10%, свідчить прообмежену корисність скринінгу для ведення випадків ТБ 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 ТБ 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 ТБ, 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 ТБ 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 ЛЖВ, 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 ТБ серед ЛЖВ, надзвичайно низька, ймовірно, через супутні захворювання, які також призводять до підвищення рівня вмісту СРБ та симптомам, що можуть нагадувати ТБ.

Таблиця 1.5. Точність діагностики для дослідження вмісту С-реактивного білка із граничним показником > 5 мг/л серед різних підгруп ЛЖВ, 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 ТБ 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 ТБ буде меншою в середовищі з меншою поширеністю ТБ у порівнянніз тими, які було включено до метааналізу.

Рентгенографія органів грудної клітки (РГК)

ВООЗ рекомендує за можливості застосовувати РГК паралельно із W4SS. Це має на меті виключення активної форми ТБ 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 відхиленняпід 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 ТБ», 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 ТБ середучасників досліджень 7% і коливався від 3% до 18%. Серед амбулаторнихпацієнтів, 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 ТБ 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 ЛЖВ, у поєднанні з РГК (будь-яке відхилення) у порівнянніз 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 ТБ

ТБ є основною причиною госпіталізації та смертності серед ЛЖВ. Оцінка результатів тесту мВРД, що використовуєтьсяяк частина комбінованої стратегії скринінгу та діагностики ТБ 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 ТБ серед учасників цих досліджень становив 23,8% і коливався від 7% до 26%. Тест мВРД, результати якого оцінювалися при аналізі даних окремих пацієнтів, переважно бувпредставлений 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 ТБ 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 ТБ. Рекомендовано застосовувати 10% поріг для показника поширеності ТБ серед ВІЛ-позитивних пацієнтів, які проходять лікування у стаціонарі, з урахуванням поширеності ТБ серед учасників досліджень для досягнення балансу між забезпеченням швидкої діагностики уцій 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 ТБ до проведення тесту.

Коментар Робочої Групи:

Оскільки питома вага ВІЛ в стурктурі захворюваності на ТБ в 2019-2021 рр. складала 20,3%, 26,3% та 23,8% 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. Скринінг симптомів здійснюється при кожному контакті з медичним працівником.

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 виявлено14 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 ймовірним 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)

Рекомендації щодо впровадження всіх інструментів для скринінгу ТБ серед ЛЖВ

В рамках національних алгоритмів скринінгу та діагностики ТБ 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, рівняЗОЗ, 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 ТБ у людей, якіще не отримували АРТ, а також про підсилення чутливості W4SS у комбінаціїз РГК серед людей, які отримують АРТ. Обидва варіанти можна враховувати при виборі алгоритмів.

Серед стаціонарних пацієнтів в середовищах із високим тягарем ТБ дані свідчать про те, що W4SS, СРБ та РГК мали обмежену точність або через надзвичайно низьку специфічність, або неоптимальну чутливість. Тому використання мВРД вякості 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 ТБ 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 ТБ до початку ПЛ ТБІсеред ЛЖВ. У середовищі, де показник поширеності ТБ 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 ТБ 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 ТБ серед ЛЖВ, слід забезпечити повний доступ до мВРД в якості діагностичного тесту для всіх людей із імовірним ТБ. 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, країниможуть віддати пріоритет скринінгу на ТБ із використанням мВРД серед певних підгруп, таких як медичні стаціонари в середовищах, де поширеність ТБ 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, ніжті, що включено до метааналізу даних окремих пацієнтів, може призвести до більшої кількості хибнопозитивних результатів, якщо діагноз не будепідтверджений, 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 ТБ є основною причиною захворювання, а також урахувати інші стани, що можуть спричинити клінічні прояви. Негативний результат тесту мВРД не виключає ТБ. 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 ТБ. Для пацієнтів, які мали активний ТБ менш ніж 5 років тому, позитивний результат може бути обумовлений наявністю ДНК мікобактерій унаслідок раніше пролікованого ТБ. Якщо пацієнт не може виділити мокротиння, слід розглянути доцільність забору інших біологічних зразків за показаннями. Поширеність ТБ 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 ТБ.

Для вибору планування лікування та ресурсів країнам пропонується здійснювати моніторинг та оцінку результатів скринінгу на ТБ середЛЖВ, за окремим скрининговим інструментом (або їх комбінацією).

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

Рекомендації

1.16. Серед осіб молодше 15 років, які мають тісні контакти з хворими на ТБ, має проводитися систематичний скринінг на ТБ 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 ТБ 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 ТБ. *(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 ТБ; натомість у більшості дітей, які помирають від ТБ, діагноз встановлено не було. Діти та підлітки молодше 15 роківстановили приблизно 12% випадків захворювання і 16% із приблизно 1,4 мільйона смертей від ТБ у 2019 році. Ця відносно вища частка смертельних випадків серед дітей підкреслює нагальну потребу в поліпшеннівиявлення випадків та подальшому доступі до профілактики та лікування у ційвіковій групі, особливо для осіб із найвищим ризиком.

Ці рекомендації стосуються двох підгруп дітей, для яких настійно рекомендується проводити скринінг на ТБ, але для яких досі не існує стандартного підходу до скринінгу: дітей та підлітків молодше 15 років, які мають близькі контакти з особами, хворими на ТБ, та дітей молодше10 років, які живуть з ВІЛ. Інформацію щодо підлітків, які живуть з ВІЛ, вікомвід 10 до 19 років, представлено у попередніх рекомендаціях щодо скринінгу ЛЖВ (*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 ТБ 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 ТБ, 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 ТБ,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 комплекснимреферентним 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 ТБ, 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 ТБ, 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 ТБ 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 ТБ) 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 ТБ 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 РГК 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 проведенніскринінгу у групах дітей із високим ризиком, в тому числі близьких контактів та дітей, які живуть з ВІЛ, баланс між перевагами раннього виявлення випадківзахворювання, 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 ТБ 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 контролювативідповідь на лікування, у тому числі виключення інших можливих діагнозів, якщо симптоми або відхилення на рентгенограмі зберігаються.

З огляду на високий ризик розвитку ТБ та смерті, якщо не лікувати ТБ у ВІЛ-позитивних дітей та дітей, які перебувають у близькому контакті з хворими на ТБ, 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 ТБ та проведення профілактичної терапії через високий ризик розвитку у них ТБ та поганих результатів у разі невчасного діагностування. Важливою стратегією скринінгу для цієї групи було б принаймні забезпечення регулярного скринінгу на наявність симптомів ТБ під час кожного відвідуваннялікувального закладу. Хоча відсутні дані, які б дозволили оцінювати РГК в якості початкового скринінгу для дітей, які живуть з ВІЛ, рентгенографія є корисним елементом діагностики ТБ 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 ТБ, представляють важливу групу для скринінгу на ТБ та початку профілактичної терапії, враховуючи високий ризик розвитку ТБ та швидке прогресування захворювання.

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

Коментар Робочої Групи:

З огляду на невелику поширеність ТБ серед 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 ТБ, 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 ТБ, яких було виявлено;

5) кількість людей, які проходять діагностичне обстеження;

6) кількість людей, яким встановлено діагноз ТБ, стратифікованих за типом ТБ;

7) частка тих, хто виявлених пацієнтів з ТБ серед тих, хто пройшов обстеження;

8) КНС для виявлення однієї людини з ТБ;

9) частка осіб, які відразу відмовляються від лікування (тобто кількість людей, яким встановлено діагноз ТБ, але які НЕ розпочалилікування, поділена на кількість людей, яким встановлено діагноз ТБ);

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 ТБ 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 ТБ. 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 ТБ, 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 групиризику він належить.

Програмні оцінки

Успішна скринінгова програма може призвести до зменшення кількості хворих, принаймні, якщо група ризику є фіксованою популяцією. Згодом зміни фонового тягаря ТБ, а також зміни у профілі хворих на ТБ у громаді (наприклад, тенденція до зменшення кількості пацієнтів із симптоматичним ТБ) може призвести до зменшення кількості виявлених в результаті скринінгу хворих, збільшення КНС, зниженнярентабельності 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 ТБ, який виявляють за допомогою скринінгу, низької частки хворих на передбачуваний ТБ, хто проходить діагностичне дослідження та вища, ніж очікувалося, КНС. Можуть знадобитися додатковий кількісний та якісний аналіз, щоб визначити, чи є перешкоди для скринінгу, та визначитиможливості, щоб вдосконалити підхід до скринінгу.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 2 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: СКРИНІНГ. СИСТЕМАТИЧНИЙ СКРИНІНГ НА ТБ (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 ТБ. 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 ТБ. 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 ТБ. Модуль 3: встановленнядіагнозу – швидка діагностика для діагностики ТБ. 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 ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 3 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ДІАГНОСТИКА. ПРОВЕДЕННЯ ШВИДКОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ТБ (ОНОВЛЕННЯ2021)).

2.1. Молекулярні тести, які використовують для первинної діагностикиТБ

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 ТБ (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 точностітесту)*

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 точностітесту 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 рифампіцинуу 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, ймовірністьрецидиву 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 ТБ менінгіту в якості первинного діагностичного тесту на ТБ менінгіт слід застосовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra у спинномозковій рідині (СМР), замість мікроскопії мазка та культуральногодослідження.
(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 ТБ менінгіту. Рекомендація для дітей зознаками та симптомами ТБ менінгіту ґрунтується на дуже низькій якості доказових даних щодо точності тесту Xpert MTB/RIF. Немає даних про точність застосування Xpert Ultra для виявлення ТБ 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 точностітесту 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 вирішенняпитання 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 ТБ. 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 до кінця 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 ТБ. Задля підвищення аналітичної чутливості при детекції МБТ-комплексу тест-системаXpert Ultra використовує дві різні мішені багатокопіювальної ампліфікації (IS6110 and IS1081) і має більший об’єм реакційної камери для ДНК, ніж XpertMTB/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 детекції о16 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.

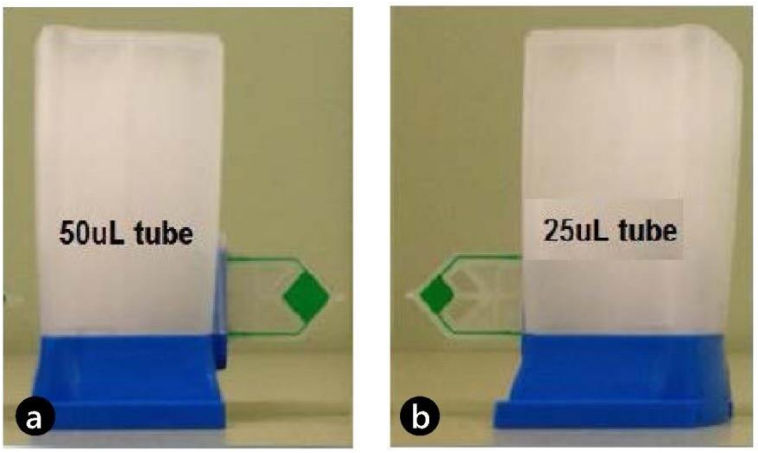


Рисунок 2.2. (а) Картридж Xpert MTB/RIF Ultra з реакційною пробіркою 50 мкл (зелена) та (б) картридж Xpert MTB/RIF з 25-мкл реакційною пробіркою (зелена)
Джерело: Надано компанією «Cepheid».

Обґрунтування та доказові дані

Глобальна програма боротьби з ТБ 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 ПЛ ТБІ).

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. Включенідослідження 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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ менінгіту). Переконливість даних було визнано дуже низькою щодо чутливості та низькою щодо специфічності виявлення як ТБ менінгіту, так і ТБ лімфатичних вузлів.

Жодних досліджень, які б оцінювали точність Xpert Ultra для виявлення ТБ 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 ТБ у легень на РГК або ї те і інше, чи слід застосовувати лише XpertMTB/RIF або Xpert Ultra для визначення випадку активної форми ТБ?

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 ТБ. 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%
ТБ 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
ТБ 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
ТБ 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
ТБ 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

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%
ТБ 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
ТБ 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
ТБ 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
ТБ 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 референтнийстандарт	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 референтнийстандарт	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 референтнийстандарт	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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ у дітей, назофарин-геальний 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 ТБ порівняно з МРС серед загальної популяції дорослихз ознаками та симптомами легеневого ТБ або РГК 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 ТБ 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 ТБ 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 РГК 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 ТБ 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 завартістю, 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 ТБ дорослих та дітей. Оновлення2013 р.[9]	**Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого ТБ 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 ТБ у дорослих та дітей. Оновлення2013 р.[9]	**Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативнийзв'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 ймовірним 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 ймовірним ТБ *(умовна рекомендація щодо ресурсозабезпечення, дуже низька*	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	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.

якість доказових даних). 5. Xpert MTB/RIF можна використовувати в якості подальшого тесту на мікроскопію у дорослих осіб з ймовірним 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)*.	*(низька якість доказових даних щодо точності 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 ймовірним ТБ менінгітом *(наполеглива рекомендація щодо термінової швидкої діагностики, дуже низька якість доказових даних)*.	*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 ТБ менінгіту в якості первинного діагностичного тесту на ТБний 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 ТБ менінгіт.

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	**Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативний зв'язок. Оновлення 2020 р.[10]**	**Зміни**
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 ймовірним позалегеневим ТБ *(умовна рекомендація, дуже низька якістьдоказових 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 Xpert Ultra замість культурального дослідження або	2. Висока якість доказових даних щодо точності тесту при використанні Xpert Ultra у зразках СМР в якості первинного діагностичного тесту на ТБ 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

	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*).	форми позалегеневого ТБ у зразках аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів. 5. Використання Xpert Ultra для виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ. 5. Використання Xpert MTB/RIF у зразках крові для діагностики дисемінованого ТБ.

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативнийзв'язок. Оновлення 2020 р.[10]	Зміни
	Повторне тестування з використанням Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra у дорослих і дітей зознаками 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)*. 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*).	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 поширеності захворювання.

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативнийзв'язок. Оновлення 2020 р.[10]	Зміни
	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 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*).	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 ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативнийзв'язок. Оновлення 2020 р.[10]	Зміни
	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 РГК 1. Серед загальної популяції дорослих з ознаками і симптомами ТБ та/або патологією легень на РГК в якості первинного тесту для виявлення легеневого ТБ можна використовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra замість культурального дослідження (*умовна*	Умовна рекомендація щодо використання Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra при індивідуальному веденні випадків осіб з патологією на РГК (але це не стосується досліджень щодо щодо оцінювання рівня захворюваності).

Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей: оперативнийзв'язок. Оновлення 2020 р.[10]	Зміни
	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 РГК 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)*.	
	Використання Truenat MTB, MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx у дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ 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)*.	2. В якості первинного тесту на ТБ рекомендовано проведення новіших молекулярних тестів Truenat MTB та MTB Plus. 3. 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 ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.[9]	**Молекулярні дослідження для початкової діагностики легеневого і позалегеневого ТБ та виявлення резистентності дорифампіцину 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 ТБ та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду.

З розвитком та впровадженням у країнах нових технологій швидке виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину стає все більш доступним. Однак з'явилося також відносно високий тягар ТБ, резистентного до ізоніазиду, сприйнятливого до рифампіцину, який часто не діагностується. Оціночна поширеність резистентного до ізоніазиду, сприйнятливого до рифампіцину ТБ 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 ТБ 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 ТБ 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 тавпровадженою системою транспортування зразків для проведення швидких тестів.

Рекомендація
2.18 У людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у для виявлення легеневого ТБ у, а також резистентності до рифампіцину та ізоніазиду, можуть використовуватися автоматизовані ТАНК помірної складності у зразках з дихальних шляхів, замість проведення культурального дослідження та фенотипових ТМЧ. *(Умовнарекомендація, 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 ТБ.

- Рекомендація стосується ЛЖВ (дослідження включали різну частку таких осіб); результати аналізу зразків з негативним мазком були переглянуті, але вони були доступні лише для виявлення ТБ, 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 ТБ і у дітей.
- Огляд не враховував екстраполяцію результату для використання у людей із позалегеневим ТБ 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 ТБ: один для виявлення мікобактерій ТБ (*Mtb*) (тест RealTime MTB), другий
– для виявлення резистентності як до рифампіцину, так і до ізоніазиду (RealTime MTB RIF/INH). Виявлення ТБ 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 заявляєпро поріг виявлення о 17 КУО/мл для аналізу MTB RealTime та 60 КУО/мл длятесту RealTime RIF/INH. Тест проводиться на платформі m2000, m2000sp дляавтоматичної 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

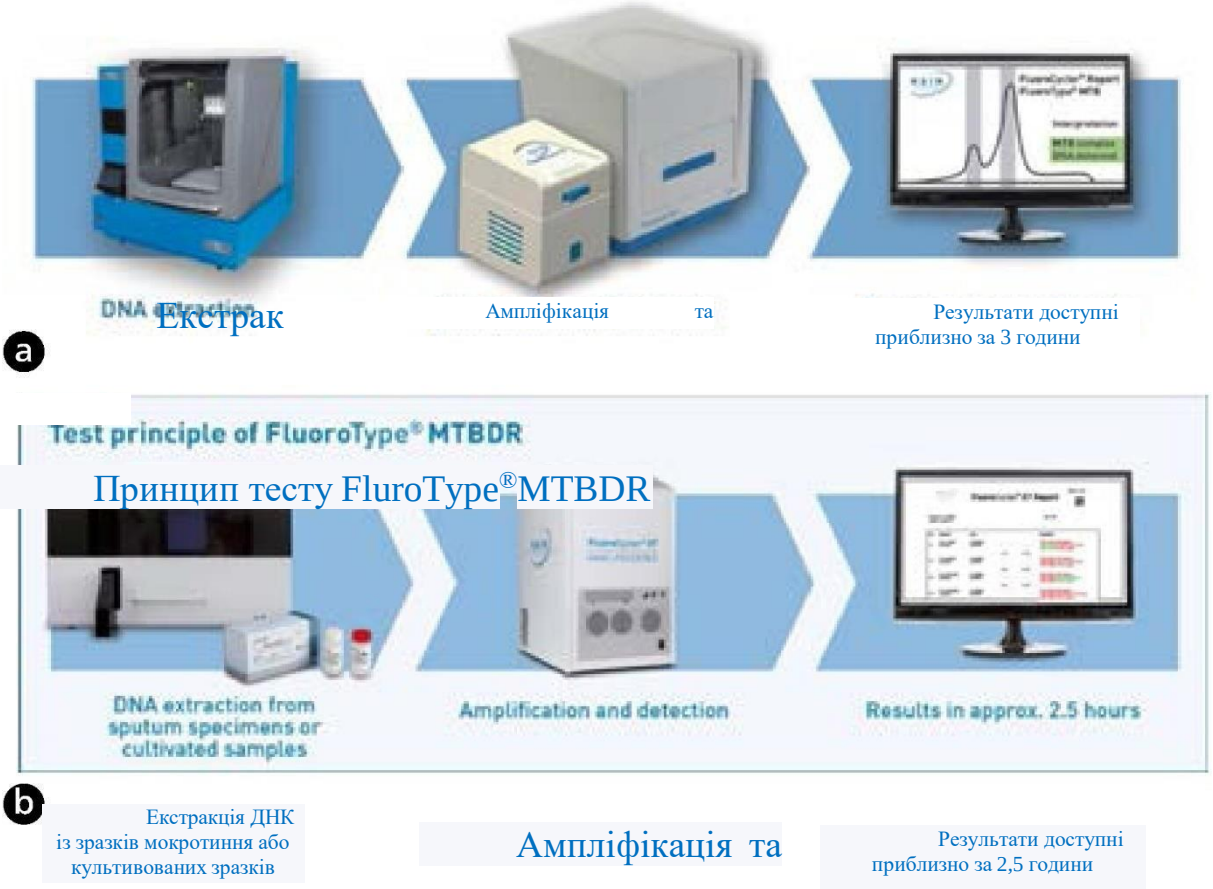
використовує 5-колірне визначення. Для виявлення МБТ цей тест проводиться на основі багатокопійних геномних елементів IS6110 та IS1081, а також однокопійної геномної мішені. Тест виявлення резистентності до рифампіцину спрямований на кодони RRDR 507–533 номенклатури Escherichia coli (номенклатура 426–452 МБТ) гена rpoB; тест виявлення резистентності до ізоніазиду тест грунтується на визначенні як на промоторної області inhA, і кодон 315і 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 ТБ 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 ТБ, 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 в Україні розпочато 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 АМБП 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 ТБ ВООЗ ініціювала оновлення настанов та запровадила систематичний огляд використання автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду у людей із ознаками та симптомами ТБ.

Запитання PICO 1

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

Разом 13 852 зразків, що використовувались у 29 дослідженнях, стали джерелом даних для оцінки виявлення ТБ 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 – заметодом 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 ТБ 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.

Запитання PICO 2

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

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%).

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 ТБ 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 автоматизованихТАНК 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 даніщодо двох технологій із класу автоматизованих ТАНК помірної складності, адані 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 ТБ, мінімальна щоденна пропускна здатність о 24 зразки або еквівалент одного запуску тесту BD MAX (24тестування/запуск), витрати на устаткування, що становлять 100 000 доларів США для обох платформ, 5% щорічна вартість утримання та стандартна ставка знижки 3% та 10 років очікуваного терміну корисного використання.

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

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 ТБ, може виникнутиризик 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 ТБ та резистентності до АМБП (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 ТБ: 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 ТБ та резистентності до АМБП) та їхній загальний досвід діагностики ТБ. 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 черезособисті 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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ:

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

– 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 ТБ 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 ТБ 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;

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

СЯД: висока достовірність

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

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

– побоювання захворіти на ТБ;

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

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

– 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;

– 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 ТБ 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);

– 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;

– 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 режимлікування.

Опитування

Рекомендації щодо впровадження

Фактори, які слід враховувати при впровадженні автоматизованих ТАНК помірної складності для виявлення ТБ 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 ЗОЗ слід враховувати наявність, а такожсвоєчасність 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 АМБП , що потенційно може полегшити впровадження тестування на ТБ 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;

• 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].

[12]У дорослих, підлітків та дітей віком від 5 років «прогресуючу ВІЛ-інфекцію» визначають при кількості клітин CD4 менше 200 клітин/мм^3 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 хворий / тяжкохворий» 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.

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 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.

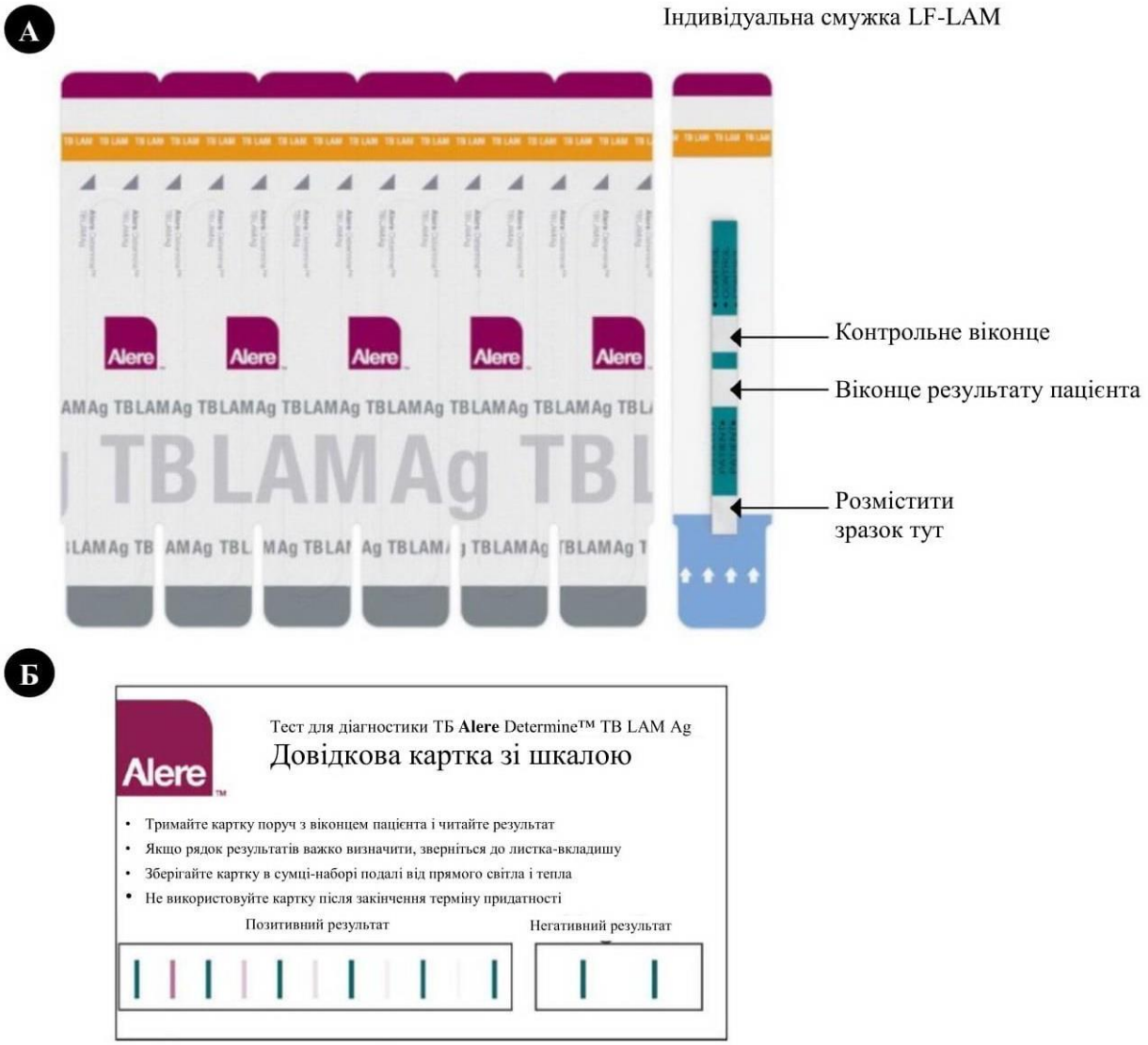
3. Ці рекомендації стосуються також підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, на основі узагальнення даних щодо дорослих, враховуючи дуже обмежену кількість даних для цих груп населення.

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 дорослихз 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 дорослихз 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] (249)	97 (39%)	Не застосовується	Не застосовується	2 дослідження (652)	68 (10%)	21% (8–48%)	96% (89–99%)

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

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 ТБ у ЛЖВ. Оновлення 2015 р.[16]	**Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми ТБу ЛЖВ. 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 ефективності проведених заходів)*.	Підвищення статусу рекомендації. Покращення якості доказових даних. Розширення сфери застосування рекомендації: • всі симптоматичні або пацієнти із тяжким перебігом захворювання 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 ТБ у ЛЖВ. Оновлення 2015 р.[16]	**Ліпоарабіномананoвий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми ТБ у ЛЖВ. Оновлення 2019 р.**[17]	**Зміни**
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 тестування);*	Краще визначення груп пацієнтів для негативної рекомендації проти використання LF-LAM.

Використання ліпоарабіноманановогo тесту бокового зсуву для скринінгу та діагностики активної форми ТБ у ЛЖВ. Оновлення 2015 р.[16]	Ліпоарабіномананoвий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми ТБ у ЛЖВ. Оновлення2019 р.[17]	Зміни
	• 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 в амбулаторних пацієнтів з кількістю

Використання ліпоарабіноманановогo тесту бокового зсуву для скринінгу та діагностики активної форми ТБ у ЛЖВ. Оновлення 2015 р.[16]	Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми ТБ у ЛЖВ. Оновлення2019 р.[17]	Зміни
		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 АМБП 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 ТБ, чутливого до рифампіцину; останнє явище часто не діагностується і це сприяє появі значного тягаря хвороби. За оцінками, у всьому світі ТБ, 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 ТБ,

резистентний до ізоніазиду, чутливий до рифампіцину.

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

Рекомендації

2.19 У людей з бактеріологічно підтвердженим легеневим ТБ 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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ, з або без резистентності до рифампіцину.

• Ці рекомендації екстраполюються на підлітків та дітей на основі узагальнення даних дорослих.

• Рекомендації стосуються ЛЖВ (дослідження включали різнучастку таких осіб); дані, стратифіковані за ВІЛ-статусом відсутні.

• Рекомендації екстраполюються на людей із позалегеневим ТБ, 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 ТБ та резистентність до рифампіцину.

Опис тесту

Індексними тестами є автоматизовані ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду та АМБП 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 автоматизованідослідження 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, булонедостатньо 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 канаміцинута 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 XpertMTB/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 таXpert 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 (абовід –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 кодонів за Camus et al. (2002) *(36)*.			

Обґрунтування та доказові дані

У рамках Глобальної програми контролю за ТБ 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 ТБ.

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

Резистентність до лікарських засобів порівнювали з фенотиповимреферентним стандартом (або генотиповим 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 PICOі з використанням підходу оцінки рекомендацій GRADE, який дає загальнуоцінку 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 складностіу мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ 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 ТБ в Африці – DIAMA, Бенін] до 93,9% [FIND, Молдова]), що вище, ніж глобальні оцінки резистентності до ізоніазиду. Отже, застосовність до умовз 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 ТБ 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 дофторхінолонів. Референтним стандартом для кожного з цих досліджень бувфТМЧ 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 ТБ та виявленою резистентністю до рифампіцину для виявлення резистентності до етіонаміду порівняно з генотиповим 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, достовірністьдоказових 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 умокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого ТБ 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 внесоку 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 надоставку та митницю будуть покриті країнами або організаціями, що замовляють тести, як це зараз практикується з картриджами Xpert MTB/RIFта 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 69525 доларів США за 16 модулів; та
- перехід наявної системи GeneXpert із шестиколірної на 10-колірну систему шляхом заміни модулів. Комплект 10-кольорових модулівкоштує 3860 доларів США.

Додаткові міркування щодо вартості Xpert MTB/XDR включають додаткове тестування або повторне тестування у разі невизначених абонедійсних 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 розпочинаютьлікування, 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/XDRна рівні популяції. Проте, переваги виявлення більшої кількості випадків на більш ранньому етапі можуть призвести до скорочення поточної передачі тапотенційної 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 наявнихплатформ 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 інформаціюпро декілька лікарських засобів та високий або низький рівень резистентності одночасно, оскільки це може передбачати більшшвидку 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 низькоїскладності полегшує утримання персоналу на робочому місці, оскільки підвищує рівень задоволеності персоналу та є символом прогресу у світі ТБ.

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'ябуде 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 ТБ та МЛС-ТБ та накопичені затримки знизять цінність інновацій, визначену користувачами (наприклад, уникнення затримок, зниження витрат, точні результати, інформація про медикаментознурезистентність 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 навчаннямлікарів, 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 пунктівзбору, 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 навичкиперсоналу, 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 ТБ 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, атакож 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 можливостіремонту 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 етапіпервинної 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 АМБП 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 демонструютьпослідовне збільшення потреб щодо технічної компетентності (кваліфікаціїта навичок) та часу, який витрачає персонал, що впливає на планування та складання бюджету;

• при виборі ЗОЗ 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 факторомдля 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 АМБП ТБ, 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 промоторноюобластю *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 АМБП, 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 позитивнихзразках 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

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)

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.

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 популяціяхз 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, зробившиметод 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 зазвичайз 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 трьохтестах 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.

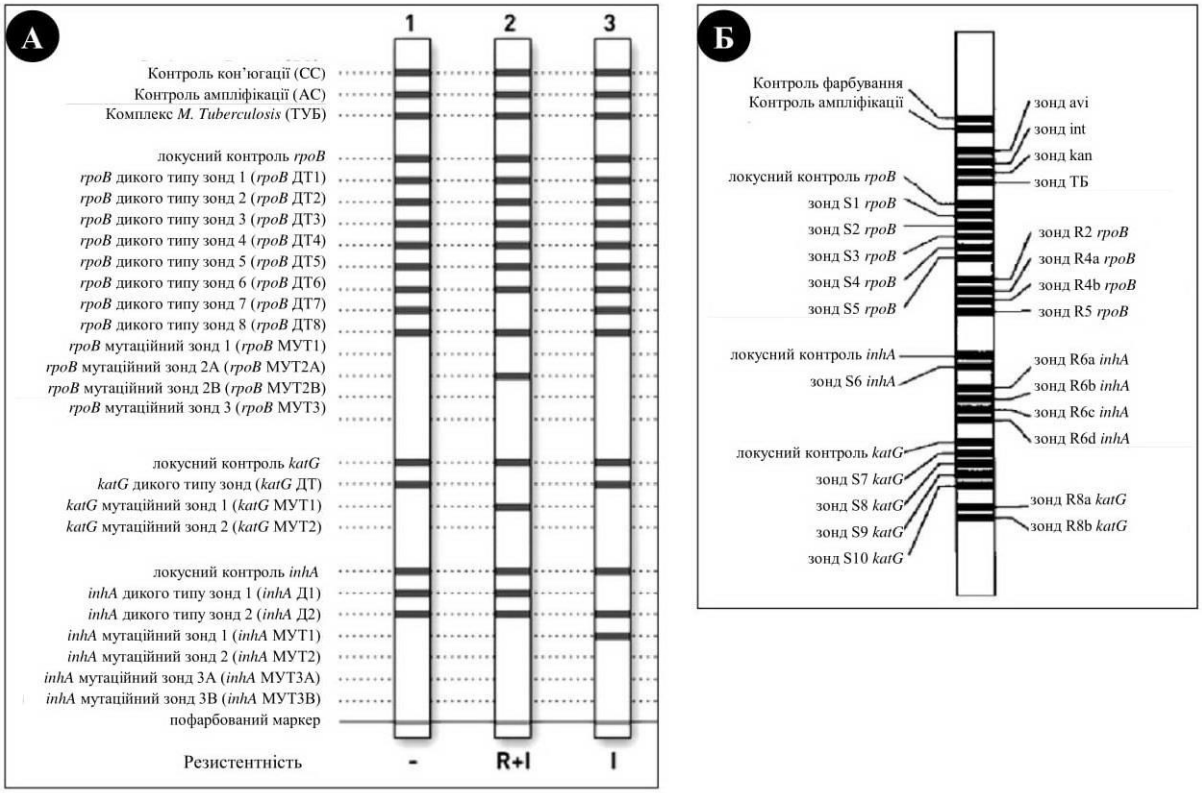


Рисунок 2.8. Приклади показань зчитування смужки LPA: (А) Hain GenoType MTBDRplus версії 1 та версії 2 (Hain Lifescience, Nehren, Німеччина) та (Б) діагностичний набір 2 Nipro NTM+MDRTB(Nipro, Токіо, Японія)

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 2та 6 – тесту Nipro. Тільки в одному дослідженні було проведено тестуванняз 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 окремихнаборів 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 (відсутністьістинно негативних і хибнопозитивних результатів), або специфічність (відсутність істинно позитивних і хибнонегативних результатів), але некомбінацію 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 випадкахдля 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 фТМЧв 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 лікуванняпацієнтів 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 зовнішньогооцінювання якості роботи лабораторій, що проводять LPA, має пріоритетнезначення.

• Необхідним є визначення процедури швидкого повідомленнярезультатів 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 зразківмокротиння 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 рекомендованопроводити 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, ступіньперехресної стійкості є не повністю зрозумілою.

Примітки

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.

• 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 мокротинняхворих 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 діагнозуШЛС-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 результатиLPA 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 концентраціязразку 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 бутиневизначеним для одного локусу, але дійсним для іншого (контроль є позитивним для одного локусу і негативним для іншого).

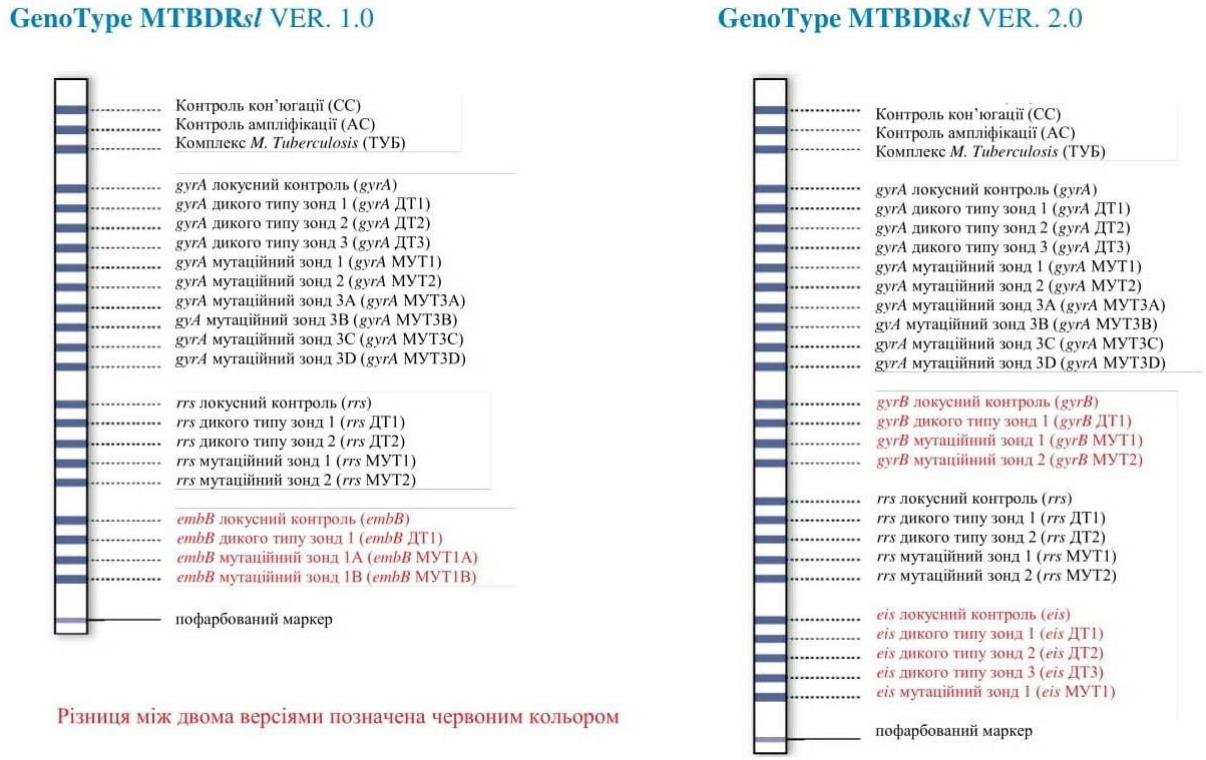


Рисунок 2.9. Приклади тлумачення різних показників GenoType MTBDR*sl*

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 дляавтоматичного 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 MTBDRsl 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 зразкахмокротиння

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), цейрезультат можна з упевненістю враховувати при лікуванні. Діагностичнаточність LPA другого ряду є подібною, незалежно від безпосередньоговикористання 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 виявленнярезистентності 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 пацієнтівз 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 мутаційз 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 закупівлеюреагентів 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.

З IV кварталу 2021 р. забезпечено повномасштабне впровадження картриджів XDR у регіональних лабораторіях з мікробіологічної діагностики ТБ 3 рівня для тестування на лікарсько-стійких форм ТБ.

Картриджі XDR 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 АМБП ТБ, 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 ТБ 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)

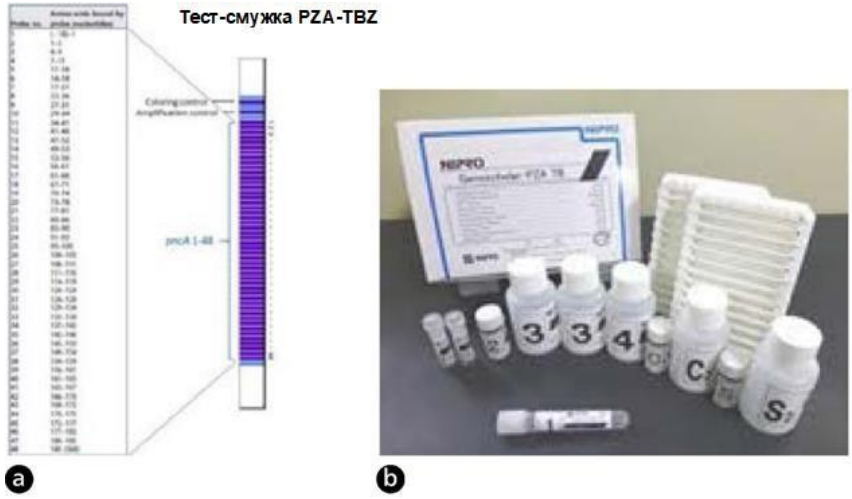
З точки зору підгруп, які слід враховувати для цієї рекомендації, не потрібно особливих міркувань (наприклад, щодо дітей, людей, ЛЖВ, та тих, хто має позалегеневий ТБ), оскільки тест рекомендовано для використання

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 спаренихоснов (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) тавміст 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 допіразинаміду: 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 ТБ для використання представниками регуляторних органів такліницистами.

У рамках Глобальній програмі контролю за ТБ ВООЗ ініціювала оновлення настанов та запровадила систематичний оглядвикористання ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації длявиявлення резистентності до піразинаміду у людей із ознаками та симптомами ТБ.

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 типувизначалися 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 одинрівень), 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 ТБ, 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 основіфТМЧ 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 зворотноїгібридизації 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 ТБ, незалежно від резистентності до рифампіцину, у порівнянні з фТМЧ на основі культури?

Сім досліджень із загальною кількістю 964 учасників надали дані дляоцінки цих ТАНК для виявлення резистентності до піразинаміду порівняноз 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 таScopus) 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 зворотноїгібридизації.

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 000доларів США. Операційні витрати часто

в кілька разів перевищують витрати натестовий 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 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 користувачіоцінюють основні результати?
- Яким би був вплив на рівність у питанні надання послуг у сфері охорониздоров’я?
- Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?

- Чи є впровадження тестів реалістичним?

[18] Leen Rigouts: Validation study of Genoscholar PZA LPA in three Supranational TB Reference Laboratories.

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 ТБ АМБП 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 ТБ 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 ТБ 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 ТБ:

– між країнами (тобто між тими, які можуть і тими, які не можуть швидко відреагувати на швидко мінливі підходи до діагностики ТБ); 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 ЗОЗ 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 ТБ (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 ТБ. Geneva: Всесвітня організація охорониздоров'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 ТБ. 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 ТБ. Модуль 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для діагностики ТБ.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 АМБП ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ «НАСТАНОВИ ВООЗ З ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-ЧУТЛИВОГО ТБ» (2022)

Рекомендації

3.1 Лікування чутливого ТБ за 6-місячною схемою

- Нові випадки ТБ легень повинні отримувати рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR *(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).*
- Скрізь, де це можливо, препарати для лікування нових пацієнтів із ТБ легень призначаються щодня протягом усього курсу терапії *(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).*
- У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час підтримувальної фази, рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).*
- Для лікування пацієнтів із чутливим ТБ рекомендується використовувати КФД у формі таблеток замість окремих лікарських форм *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних).*
- У нових хворих на легеневі ТБ, які отримували лікування за схемою, що містить рифампіцин протягом усього лікування, якщо після завершення інтенсивної фази виявляється позитивний мазок мокротиння, продовження інтенсивної фази не рекомендується *(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).*

3.2 Лікування чутливого ТБ із використанням 4-місячних схем

- Пацієнти віком 12 років і старше з чутливим до ліків ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, моксифоксацину та піразинаміду (2HPMZ/2HPM) *(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних) – нова рекомендація.*

3.3 Лікування чутливого ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) у людей, які живуть із ВІЛ.

- Рекомендується, щоб пацієнти з ТБ, які живуть з ВІЛ, отримували принаймні таку саму тривалість лікування ТБ, що і на ВІЛ-негативні пацієнти з ТБ (*Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).*
- У людей, які живуть із ВІЛ, АРТ треба починати якомога раніше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від

кількості клітин CD4. Дорослі та підлітки *(Наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до помірної);* Діти та немовлята *(Наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).*

3.4 Застосування ад'ювантних кортикостероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту

- У пацієнтів з ТБ менінгітом слід використовувати початкову ад'ювантну кортикостероїдну терапію дексаметазоном або преднізолоном, поступово знижуючи дозу протягом 6-8 *(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).*
- У пацієнтів із ТБ перикардитом може бути використана початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).*

3.1. Лікування вперше виявлених хворих з ТБ легень.

Рекомендація.

Нові випадки ТБ легень повинні отримувати рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR *(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).*

Примітки

A: Рекомендація також стосується позалегеневого ТБ, за винятком ТБ центральної нервової системи, кісток або суглобів, для яких певні групи експертів пропонують тривалішу терапію.

B: ВООЗ рекомендує, щоб національні програми з боротьби з ТБ забезпечували спостереження та підтримку для всіх хворих на ТБ, щоб гарантувати завершення повного курсу лікування.

C: ВООЗ рекомендує проводити дослідження медикаментозної резистентності (або епіднагляд) для моніторингу впливу програми лікування, а також для розробки стандартних схем.

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана чинною в переглянутій настанові за 2017 рік.

Обґрунтування та докази

Систематичний огляд та метааналіз охоплювали 21 472 учасників у 312 групах 57 рандомізованих контрольованих випробувань, проведених у різних регіонах світу з 1965 року. У трьох із 57 випробувань пацієнти були випадковим чином розподілені або в групу 2-місячного лікування рифампіцином, або в групу 6-місячного лікування рифампіцином; показники невдачі лікування, рецидивів і набутої медикаментозної резистентності порівнювалися прямо у двох групах дослідження. У багатофакторному регресійному аналізі кожна група з 57 випробувань розглядалася як окрема когорта, а результати були скориговані з урахуванням потенційно впливових чинників пацієнта

та лікування.

Три дослідження з прямим порівнянням показали, що ризик розвитку рецидиву після 6-місячного лікування рифампіцином був значуще нижчим, ніж після 2-місячного лікування рифампіцином. Якщо країна перейде з 2-місячної на 6-місячну схему лікування рифампіцином, за підрахунками, вигода становитиме, 112 запобіжених рецидивів на 1000 хворих на ТБ.

Регресійний аналіз показує, що перехід на 6-місячну схему значно знизить частоту невдачі лікування та набутої медикаментозної резистентності, на додачу до частоти рецидивів. Цей аналіз показав, що схеми з 5-7-місячним курсом рифампіцину мають частоту невдачі лікування о 0,43 та частоту рецидивів о 0,32 у порівнянні з 1-2-місячним курсом рифампіцину. Серед осіб з невдачею лікування або рецидивом у разі застосування схем із 5-7-місячним курсом рифампіцину частота набутої медикаментозної становила 0,28 у порівнянні зі схемами із 1-2-місячним курсом рифампіцину.

Пацієнти з резистентністю до ізоніазиду отримають значні переваги, якщо 2-місячну схему лікування рифампіцину буде замінено 6-місячною схемою. Серед пацієнтів із монорезистентністю до ізоніазиду на початку лікування у 38% виник рецидив після лікування 2-місячними схемами рифампіцину, що значно вище, ніж частота рецидивів у 5,5% після лікування 6-місячними схемами рифампіцину. Отже, перехід на 6-місячну схему рифампіцину запобігає 325 випадкам рецидиву на 1000 пацієнтів з резистентністю до ізоніазиду, які розпочали лікування.

Навіть серед пацієнтів з чутливим до всіх ліків ТБ, частка рецидивів після 2-місячної схеми лікування рифампіцином становила 8,2%, що значно вище, ніж 3,1% після 6-місячної схеми лікування рифампіцином.

Коли перший курс терапії розглядався разом з повторним лікуванням в пацієнтів з невдачею лікуванням або рецидивом, було підраховано, що 6-місячна схема рифампіцину запобігає 3–12 випадкам смерті на 1000 хворих на ТБ в порівнянні з 2-місячним схемами рифампіцину в 7 країнах в модулюванні з діапазоном медикаментозної резистентності серед нових пацієнтів. Крім того, можна запобігти 0,6-4,4 випадку невдачі лікування й рецидивів у пацієнтів з медикаментозною резистентністю, відмінною від МЛС ТБ, в розрахунку на 1000 хворих на ТБ, але виникне додатково 0,6-1,3 випадку МЛС ТБ.

Регресійний аналіз виявив зниження загальної частоти набутої медикаментозної резистентності серед пацієнтів, у яких була невдалою 6-місячна схема лікування рифампіцином або розвинулися рецидиви після неї; проте картина набутої медикаментозної резистентності відрізнялася від такої у пацієнтів, які отримували 2-місячну схему лікування рифампіцином. Ризик набуття медикаментозної резистентності, відмінної від МЛС ТБ, вищий за 2-місячної схеми лікування рифампіцином, але ризик набуття МЛС ТБ вищий за 6-місячної схеми лікування рифампіцином. Серед осіб, у яких була невдача лікування, частка МЛС ТБ прогнозується на рівні 4–56% після початкового лікування 2-місячною схемою рифампіцину та 50–94% після початкового лікування 6-місячною схемою

рифампіцину.

Міркування щодо підгруп.

Взаємодія рифампіцину з антиретровірусною терапією (АРТ) викликає занепокоєння. Перехід на 6-місячну схему лікування рифампіцином означає, що ці взаємодії між лікарськими засобами треба враховувати протягом 6 місяців, а не тільки протягом перших 2 місяців терапії. Проте 6-місячна схема лікування рифампіцином має помітні переваги для людей, які живуть із ВІЛ, а взаємодії між лікарськими засобами можна контролювати .

Міркування щодо впровадження.

Щоб звести до мінімуму захворюваність на МЛС-ТБ, дуже важливо, щоб національні програми з боротьби з ТБ забезпечували належний нагляд за прийомом рифампіцину. Здійснення нагляду за прийомом препарату пацієнтами під час 4-місячної фази продовження потребуватиме додаткових ресурсів — це інвестиції, які можуть бути компенсовані економією коштів від розвитку рецидивів (і, отже, повторного призначення лікування). У 2008 році 23 країни (зокрема чотири країни з високим тягарем ТБ) продовжували використовувати 2-місячну схему лікування рифампіцином для нових пацієнтінв. У цих країнах у 2007 році було зареєстровано 706 905 нових випадків, або 13% від загальної кількості зареєстрованих нових випадків ТБ цього року.

Моніторинг та оцінювання.

Ця рекомендація надає великого значення порятунку життів, беручи до уваги як високу вірогідність доказів користі цієї рекомендації, так і той факт, що потенційну шкоду набутого ЛС ТБ можна пом'якшити шляхом контролю за прийомом препарату. Періодичні дослідження медикаментозної резистентності (або постійний епіднагляд) в кожній країні мають важливе значення для моніторингу впливу цієї схеми та загальної програми лікування.

Рекомендація.

Скрізь, де це можливо, препарати для лікування нових пацієнтів із ТБ легень призначаються щодня протягом усього курсу терапії *(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).*

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана чинною в переглянутій настанові за 2017 рік.

Обґрунтування та докази

Систематичний огляд та метааналіз охоплювати 21 472 учасників у 312 групах 57 рандомізованих контрольованих випробувань, проведених у різних регіонах світу з 1965 року. У багатофакторному регресійному аналізі кожна група з 57 рандомізованих контрольованих випробувань розглядалася як окрема когорта, а результати були скориговані з урахуванням потенційно втручальних чинників пацієнта та лікування. Тільки в одному дослідженні за участю 223 пацієнтів було оцінено схему, що містить

рифампіцин, яка була призначена двічі на тиждень протягом усієї терапії; це дослідження не було включено до метааналізу.

Не було виявлено значущого збільшення частоти невдачі лікування, рецидивів або набутої медикаментозної резистентності, коли щоденне дозування протягом усієї терапії порівнювали з подальшими уривчастими схемами в нових хворих на ТБ загалом, а саме: щодня, потім тричі на тиждень; щодня, потім двічі на тиждень; або тричі на тиждень протягом усієї терапії.

Однак регресійний аналіз показав, що в пацієнтів, які отримували лікування тричі на тиждень протягом усієї терапії, частота набутої медикаментозної резистентності була в 3,3 рази вищою, ніж у пацієнтів, які отримували щоденне лікування протягом усього лікування.

Метааналіз не виявив відмінностей у частоті невдачі лікування, рецидивів або набутої медикаментозної резистентності у нових пацієнтів з чутливими до всіх препаратів формами ТБ, які отримували лікування за цими схемами дозування. Проте використання інтенсивної фази тричі на тиждень у пацієнтів з резистентністю до ізоніазиду, яка існувала до початку лікування, було пов'язано в іншому метааналізі зі значуще вищим ризиком невдачі лікування та підсилення медикаментозної резистентності.

Міркування щодо впровадження

За призначення в стаціонарі, щоденне лікування лягає більшим тягарем на програми з боротьби з ТБ та пацієнтів, ніж уривчаста терапія. Уривчасті схеми потребують сильніших програм з якіснішим наглядам за пацієнтами, але всі схеми повинні надаватися з повним наглядом та підтримкою пацієнта.

Дослідження уподобань пацієнтів щодо схем дозування систематично не розглядалися. Не вважається, що вища доза ізоніазиду, яка використовується в уривчастій терапії, призводить до підвищеної частоти побічних реакцій. Доза рифампіцину не змінювалася в разі використання уривчастої терапії.

У міжнародному багатоцентровому рандомізованому випробуванні (Union Study A) виявили, що дозування препарату тричі на тиждень призводить до значного зниження показників конверсії посіву за 2 місяці. Під час розробки рекомендацій цей показник був оцінений ГРН як важливий, але не критичний для ухвалення рішень, і був частиною систематичного огляду доказів.

Для нових пацієнтів без ВІЛ-інфекції докази з високою вірогідністю продемонстрували відсутність суттєвої різниці між схемами, які призначалися щодня протягом усього лікування; щодня, а потім із перервами під час фази продовження лікування або тричі на тиждень протягом усього лікування.

Щоденне дозування оптимальне, тому що воно, ймовірно, забезпечує найкращу прихильність до лікування в програмних умовах. Хоча визначення терміну різниться в різних країнах, вважається, що «щоденне дозування» означає щонайменше п'ять разів на тиждень. Крім того, метааналізи показали перевагу щоденної (в порівнянні з прийомом тричі на тиждень) терапії під час інтенсивної фази для пацієнтів з

резистентністю до ізоніазиду, які існувала до початку лікування, й для запобігання набутій лікарській резистентності в пацієнтів загалом.

Рекомендація.

У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження, а рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).*

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році, а потім переглянута в настанові за 2017 рік.

Обґрунтування та докази

Використання уривчастого дозування АМБП було впроваджено в деяких географічних регіонах, щоб покращити прихильність до лікування та знизити навантаження на систему охорони здоров'я, що виникає через щоденний нагляд за прийомом препаратів. Однак було незрозуміло, як це уривчасте дозування може вплинути на результати лікування. На додачу до даних систематичного огляду літератури, проведеного у 2009 році щодо уривчастих схем дозування, цей систематичний огляд був доповнений даними з останніх рандомізованих контрольованих випробувань.

Докази показали, що коли дозування тричі на тиждень протягом усієї терапії порівнювали зі щоденним дозуванням протягом терапії, то в пацієнтів, які отримували дозу тричі на тиждень, був вищий ризик невдачі лікування, рецидивів захворювання та набутої медикаментозної резистентності як в разі чутливого ТБ, так і коли був невідомий статус медикаментозної чутливості до штамів. Отже, дозування тричі на тиждень під час інтенсивної фази не слід застосовувати ніколи.

Аналогічно, під час порівняння дозування тричі на тиждень тільки під час фази продовження лікування з щоденним дозуванням протягом усієї фази лікування частота невдачі лікування та рецидивів була вищою в пацієнтів, які під час фази продовження лікування отримували лікування тричі на тиждень. Водночас показники набутої медикаментозної резистентності не відрізнялися. Якщо під час фази продовження лікування використовується дозування тричі на тиждень, важливо переконатися, що пацієнти не пропускають жодної дози препаратів і що надається підтримка лікування.

У цьому систематичному огляді літератури також розглядалося використання дозування двічі на тиждень лише під час фази продовження. Застосування під час фази продовження лише дозування двічі на тиждень давало вищі показники невдачі лікування, рецидивів захворювання і медикаментозної резистентності, ніж застосування під час фази продовження лише дозування тричі на тиждень. Як наслідок, дозування двічі на тиждень ніколи не повинно використовуватися на жодному етапі АМБТ.

Прихильність до лікування не розглядалася належним чином у розглянутих

дослідженнях як окремий показник. Однак у більшості досліджень, включених до систематичного огляду, за уривчастого дозування використовувалася підтримка лікування, у той час як використання підтримки лікування в разі щоденного дозування було варіабельним.

ГРН також визнала, що уривчасте дозування негативно позначиться на рівності пацієнтів в питаннях охорони здоров'я, оскільки, якщо використовується уривчасте дозування, вразливіші групи населення отримують найгірше лікування. Це пов'язано з тим, що в таких ситуаціях люди, які живуть в умовах обмеженіших ресурсів, наражаються на більший ризик пропустити прийом дози препаратів не тільки через те, що їм важко дістатися до закладу охорони здоров’я, але й через ризик нестачі препаратів у закладі. Крім того, пацієнти з коінфекцією ВІЛ або іншими супутніми захворюваннями можуть погано засвоювати АМБП. Щоб АМБП можна було використовувати як частину схеми лікування, в разі уривчастого дозування тричі на тиждень під час фази продовження не можна пропускати дози, оскільки частота несприятливих результатів може зрости. Отже, групи населення, які є вразливішими, схильні до ризику пропуску доз препаратів або поганого засвоєння доз, а уривчасте дозування ставить їх у ситуацію, коли існує підвищений ризик несприятливих результатів.

Уривчасте дозування може також створити проблеми на національному та міжнародному рівнях, спричиняючи потребу виробництва різних препаратів й різних видів упаковки та скорочення запасів лікарських засобів, що призводить до підвищення ризику нестачі АМБП.

Враховуючи результати цього огляду, всім країнам рекомендується використовувати виключно щоденне дозування як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження лікування. Попри те що було проведено два окремі оцінювання доказів про дозування тричі на тиждень під час інтенсивної фази та фази продовження, обидві сформульовані рекомендації були умовними, а вірогідність доказів була дуже низькою. Була сформульована об'єднана рекомендація як для інтенсивної фази, так і фази продовження, щоб зробити її зручнішою для використання кінцевими користувачами.

Міркування щодо підгруп

Ця рекомендація однакова для ВІЛ-негативних людей і для ЛЖВ.

Дані, використані в цьому огляді, стосувалися тільки пацієнтів з чутливим ТБ легень, які не мали додаткових обставин, таких як побічні реакції, що могли потребувати зміни схеми дозування.

Дітей у цьому огляді окремо не розглядали. Однак немає біологічно правдоподібної причини, через яку ця рекомендація не може застосовуватися й до дітей. Усім дітям рекомендується щодення дозування АМБП як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження лікування.

Міркування щодо впровадження

Нових міркувань щодо впровадження немає, оскільки рекомендоване щоденне

лікування вже широко застосовується. Однак уривчасте дозування все ще використовується в деяких країнах. У таких виняткових випадках впровадження цієї рекомендації із використання виключно щоденного дозування як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження лікування, ймовірно, матиме наслідки для закупівлі лікарських засобів, навчання лікарів-практики, зміни усталеної практики програм з контролю з ТБ та підтримки пацієнтів.

Моніторинг та оцінювання

Нових рекомендацій щодо моніторингу та оцінювання немає, тому що рекомендується стандарт лікування (щоденне дозування препаратів як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження лікування).

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:

- РГК 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;
- оцінка симптомів, опитування щодо супутніх станів, що можуть вплинути на вибір/корекцію режиму лікування ТБ, оцінка нутритивного статусу (контроль ваги), оцінка потенційних лікарських взаємодій та здійснення активного моніторингу щодо безпеки застосування АМБП у процесі лікування та визначення рівня прихильності до лікування проводять при кожному контакті пацієнта та медичного працівника.
- Рекомендована кратність огляду лікаря дорослих пацієнтів із чутливим до АМБП ТБ: протягом інтенсивної фази – щоденно протягом перших тижнів для госпіталізованих пацієнтів та щотижнево – для амбулаторних (до стабілізації стану та адаптації до лікування), в подальшому – щомісячно. Протягом підтримуючої фази: щомісячно, якщо немає медичних показань для частішого огляду лікарем.

Моніторинг ефективності лікування випадків чутливого ТБ

Методи обстеження	**Дозування**				
	До початку лікування 0 доз	**60 доз**	**90 доз**	**120 доз/кінець лікування за 4-міс схемою**	**180 доз/кінець лікування за 6-міс схемою**
Бактеріологічне	X	X	X	**X**	**X**

дослідження	(1 зразок – для випадків МБТ(+) молекулярно-генетичним методом)	(1 зразок)	(1 зразок)	**(1 зразок)**	**(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 (у випадку завершення лікування за 4-міс схемою)	X (1 зразок) незалежно від результатів мікроскопії (у випадку завершення лікування за 6-міс схемою)
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	X до АМБП першого та другого ряду при резистентності до R або МЛС-			

	до R або МЛС-ТБ	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			
*За клінічної необхідності моніторинг посіву чутливого до АМБП ТБ можна проводити щомісячно (за наявності доступу – на рідкому середовищі)					

Рекомендація.

Для лікування пацієнтів із чутливим до АМБП ТБ рекомендується використовувати КФД у формі таблеток замість окремих лікарських форм *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних).*

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена в переглянутій настанові за 2017 рік.

Обґрунтування та докази

Докази, що були надані ГРН, ґрунтувалися на систематичному огляді рандомізованих контрольованих випробувань. Ці докази показали, що КФД у формі таблеток не поступаються й так само ефективні як окремі лікарські форми з погляду невдачі лікування, смерті, прихильності до лікування та побічних реакцій. Під час лікування за допомогою КФД було відзначене невелике збільшення 2-місячної конверсії посіву; однак до кінця лікування не було відмінностей у показниках конверсії посіву. Задоволеність пацієнтів була вищою серед осіб, які отримували КФД. Дещо вища частота рецидивів захворювання та набутої медикаментозної резистентності серед пацієнтів, які отримували КФД, в порівнянні з пацієнтами, які отримували окремі лікарські форми, не була статистично значущою.

Задоволеність пацієнтів лікуванням КПД вважалася найважливішим чинником під час ухвалення рішення щодо цієї рекомендації.

Дослідження, використані в цих оглядах, не оцінювали біодоступность препаратів КФД, але попередні дослідження не вказували на те, що використовувані препарати КФД мають значущі проблеми з біодоступністю. Оскільки фармакокінетичні дослідження цих препаратів КФД не проводилися, біодоступність препаратів КФД у порівнянні з окремими лікарськими формами залишається важливим чинником, що вказує на необхідність закупівлі КФД з підтвердженою біодоступністю. Ця царина потребує подальших досліджень.

КФД можуть забезпечити переваги національним програмам з боротьби з ТБ, полегшуючи замовлення лікарських засобів, спрощуючи керування ланцюгами постачання, зменшуючи кількість випадків нестачі препаратів і полегшуючи їх доставлення й підготовку рецептів. КФД також можуть бути корисними — особливо в умовах великої кількості хворих на ТБ та обмеженої кількості медичних працівників — завдяки зниженню потреби в додатковому медичному персоналі та навчанні прийомам дозування та видачі препаратів, а також сприяючи зменшенню

кількості таблеток, що приймаються пацієнтами. Проте національним програмам з боротьби з ТБ рекомендується мати певну кількість окремих лікарських форм для особливих ситуацій у лікуванні. Для національних програм з контролю за ТБ корисно мати окремі лікарські форми для використання в складі схем лікування МЛС ТБ, що включають деякі препарати першого ряду (наприклад, піразинамід, етамбутол, високі дози ізоніазиду), для проведення профілактичної терапії, а також для застосування у випадках побічних реакцій наАМБП, коли є необхідність у введенні препаратів у вигляді окремих лікарських форм.

Група ГРН визнала, що вища задоволеність пацієнтів є перевагою КФД в порівнянні з окремими лікарськими формами.

Міркування щодо підгруп

Зменшення кількості таблеток, що приймаються, в результаті використання КФД, може бути особливо корисним для пацієнтів з супутніми захворюваннями (зокрема, ВІЛ-інфекцією) та дітей (у яких можуть виникнути складнощі з проковтуванням великої кількості препаратів).

Пацієнтам з деякими специфічними захворюваннями (наприклад, непереносністю певних АМБП, порушенням функції печінки або нирок), ймовірно, потрібна індивідуальна корекція дози препарату, що можливо лише в разі використання окремих лікарських форм.

Міркування щодо впровадження

Конкретних міркувань щодо впровадження не має, оскільки використання препаратів КФД вже поширене.

Моніторинг та оцінювання

Конкретних нових рекомендацій щодо моніторингу та оцінювання немає, оскільки використання обидвох типів лікарських форм уже широко поширене.

Рекомендація.

У нових хворих на легеневий ТБ, які отримували лікування за схемою, що містить рифампіцин протягом усього лікування, якщо після завершення інтенсивної фази виявляється позитивний мазок мокротиння, продовження інтенсивної фази не рекомендується *(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)*

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана чинною в переглянутій настанові за 2017 рік.

Обґрунтування та докази

Систематичний огляд літератури виявив лише одне релевантне дослідження (результати якого було опубліковано у 2012 р.). У ході проведеного в Бангладеш дослідження (що тривало на момент проведення огляду) 6-місячної схеми, що містить рифампіцин, 3775 нових пацієнтів з позитивним результатом мікроскопії мазка, які залишалися позитивними за 2 місяці після початку лікування, були рандомізовані або

в 1-місячну групу продовження лікування (продовження інтенсивної фази на 1 місяць) або в групу без продовження лікування.

Попередні результати за 1 рік подальшого спостереження показали, що серед пацієнтів у групі продовження лікування протягом 1 місяця частота рецидивів була значно нижчою (ВР 0,37, 95% ДІ 0,21, 0,66), ніж серед пацієнтів у групі без подовження. Найменше зниження частоти невдачі лікування в 1-місячній групі подовження не було статистично значущим. Враховуючи попередній характер результатів та пасивне подальше спостереження за пацієнтами, вірогідність доказів, отриманих у дослідженні в Бангладеш, була оцінена як помірна.

Це дослідження в Бангладеш прогнозує, що на 1000 хворих на ТБ з ризиком розвитку рецидиву в 7% продовження лікування для 183 пацієнтів з позитивним результатом мікроскопії мазка за 2 місяці після початку лікування запобіжить 16 випадкам рецидивів з очікуваних 70. Однак для досягнення цього 23% зниження частоти рецидивів рецидив буде помилково передбачений у 158 пацієнтів на 1000 хворих на ТБ; отже, їх лікування буде продовжено невиправдано.

Попри те що продовження прийому рифампіцину на період понад 6 місяців знижує ризик розвитку рецидиву, недостатньо доказів, щоб визначити, які пацієнти матимуть найбільшу користь. Історично склалося так, що коли схема для нових хворих включала лише 2 місяці прийому рифампіцину, то продовження інтенсивної фази означало додатковий місяць лікування рифампіцином під наглядом. Цей додатковий місяць нині менш важливий, оскільки поточна рекомендована схема становить 6 місяців контрольованого прийому рифампіцину. З урахуванням цих міркувань, а також попередніх результатів одного дослідження із помірним рівнем вірогідності доказів, яке показало лише скромну користь, було надано умовну рекомендацію не продовжувати лікування на підставі позитивного результату мікроскопії мазка за 2 місяці після початку лікування.

3.2 Лікування чутливого ТБ із використанням 4-місячних схем

Рекомендація.

Пацієнти віком 12 років і старше з чутливим ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, моксифоксацину та піразинаміду[8] *(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних) – нова рекомендація*.

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була розроблена відповідно до вказівок ГРН, засідання якої було скликане у квітні 2021 року для огляду даних рандомізованого контрольованого випробування, в якому оцінювалася безпека та ефективність 4-місячних схем лікування Ч ТБ.

Обґрунтування та докази

З 2010 року у настановах ВООЗ рекомендується лікувати хворих на чутливий ТБ 6-місячною схемою, що складається з чотирьох АМБП першого ряду – ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду, де рифампіцин використовується протягом

6 місяців (2HRZE/4HR). Ця схема ґрунтується на фундаментальних дослідженнях лікування ТБ, проведених Британською радою медичних досліджень у 1980-х роках, і набула широкого поширення у всьому світі. У разі її застосування успішний результат лікування мають приблизно 85% пацієнтів. Попри її звичність, безпеку та ефективність, багато пацієнтів вважають 6-місячну схему складною для завершення через її тривалість. Насправді тривалі схеми лікування є серйозними проблемами як для пацієнтів, так і для програмного ведення ТБ у всьому світі.

З часу винайдення АМБП першого ряду та схем лікування почався пошук коротших та ефективніших методів лікування ТБ-хвороби. Для цього проводитися різні клінічні випробування та інші дослідження, спрямовані на оцінювання того, чи можна скоротити лікування, щоб воно водночас залишалося високоефективним. Три випробування фази III (тобто REMoxTB, OFLOTUB, RIFAQUIN) не продемонстрували не меншої ефективності коротших схем лікування пацієнтів з чутливим ТБ. У нещодавньому випробуванні фази III було оцінено безпека та ефективність двох 4-місячних схем лікування чутливого ТБ. Учасники дослідження були набрані в 13 країнах. Завдання дослідження полягали в оцінюванні ефективності: 1) схеми, що містить рифапентин, для визначення того, чи дозволяє єдина заміна рифапентину на рифампіцин скоротити тривалість лікування чутливого ТБ легень до чотирьох місяців; та 2) схеми, що містить рифапентин, в якій замінено етамбутол на моксифлоксацин і продовжено моксифлоксацин протягом усього лікування, щоб визначити, чи можна скоротити тривалість лікування в порівнянні з рекомендованою сьогодні 6-місячною схемою з використанням межі не меншої ефективності 6,6 відсоткових пунктів.

Група рифапентин-моксифлоксацин була єдиною групою, яка продемонструвала не меншу ефективність у порівнянні зі стандартом лікуванням (рекомендована ВООЗ схема шестимісячного лікування рифампіцином, ізоніазидом, піразинамідом та етамбутолом), й, отже, ця схема була розглянута ГРН. Ця схема складалася з восьми тижнів щоденного прийому ізоніазиду (H), рифапентину (P), моксифлоксацину (M) та піразинаміду (Z), за якими йшли дев'ять тижнів щоденного прийому ізоніазиду, рифапентину та моксифлоксацину (2HPMZ/2HPM). Використана доза рифапентину становила 1200 мг/добу. Первинною кінцевою точкою ефективності дослідження була виживаність без ознак захворювання на ТБ за 12 місяців після рандомізації, в той час як первинною кінцевою точкою безпеки була частка учасників з побічними реакціями 3-го або вищого ступеня під час лікування за досліджуваною схемою.

У ході дослідження 2516 пацієнтів з 34 дослідницьких центрів (в Бразилії, Китаї, Гаїті, Індії, Кенії, Малаві, Перу, Південній Африці, Таїланді, Уганді, США, В'єтнамі та Зімбабве) були випадковим чином розподілені в групи лікування. Вибірка учасників, які відповідали мікробіологічним критеріям, охоплювала 791 пацієнта з ТБ у групі рифапентину та моксифлоксацину та 768 пацієнтів у групі стандарту лікування. ГРН прийняла показники, використані в дослідженні, для аналізу, використовуючи вибірку учасників, які відповідали мікробіологічним критеріям, як визначено дослідженням, щоб звести до мінімуму систематичну помилку, й використовуючи вибірку для аналізу безпеки (як визначено протоколом дослідження) для огляду смертності від

усіх причин і побічних реакцій. Частка вилікуваних пацієнтів була подібною в обидвох групах (84,5% у групі рифапентину-моксифлоксацину в порівнянні з 85,4% у групі стандарту лікування, ВР 0,99, 95% ДІ: 0,95-1,03). Показник утримання в лікуванні було високим для обидвох груп, а саме: 99,7% для групи рифапентину-моксифлоксацину та 99,0% для групи стандарту лікування (ВР: 1,01, 95% ДІ: 1,00-1,02). Смертність від усіх причин, зареєстрована упродовж 14 днів після закінчення лікування, становила 0,4% пацієнтів у групі рифапентину-моксифлоксацину в порівнянні з 0,8% у групі стандарту лікування (ВР 0,42, 95% ДІ: 0,11-1,61); побічні реакції 3-го або вищого ступеня тяжкостібули відзначені у 18,8% учасників у групі рифапентину-моксифлоксацину в порівнянні з 19,3% у групі стандарту лікування (ВР 0,97, 95% ДІ: 0,76-1,24). Статистично значущих відмінностей у частці вилікуваних пацієнтів за результатами порівняння групи рифапентин-моксифлоксацину з групою стандарту лікування для всіх чотирьох проаналізованих підгруп (осіб, що живуть з ВІЛ-інфекцією; осіб із запущеним захворюванням, залежно від ступеня на РГК, осіб з цукровим діабетом та в осіб із низькою масою тіла (менш ніж 17,9 кг/м3). Відмінностей у смертності від усіх причин та побічних реакціях під час лікування було мало або взагалі не було – у групі рифапентину-моксифлоксацин було відзначено невелике збільшення показника утримання в лікування (ВР 1,01, 95% ДІ: 1–1.02), а докази набуття медикаментозної резистентності були невизначеними.

ГРН дійшла висновку, що переваги коротшої 4-місячної схеми, яка так само ефективна як і 6-місячна схема, що рекомендується зараз, виправдовують введення коротшої схеми як варіанту лікування пацієнтів з чутливим ТБ.

Було обговорено деякі супутні питання, внаслідок яких було винесено умовну, а не сильну рекомендацію. До них належали:

Ресурси: Витрати, пов'язані з використанням цього схеми, нині високі, й необхідні подальші дослідження наслідків для ресурсів (наприклад, економія для пацієнтів та системи охорони здоров'я) та економічної ефективності 4-місячної схеми. Загалом 90% вартості препаратів для схеми 2HPMZ/2HPM посідає рифапентиновий компонент.

Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я: Члени ГРН порушили питання короткострокової та довгострокової рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров’я. ГРН вважає, що в короткостроковій перспективі такі проблеми, як доступ до рифапентину, вартість рифапентину та збільшення кількості таблеток, що приймаються (через відсутність комбінованих препаратів з фіксованою дозою для 4-місячної схеми й той факт, що рифапентин застосовувався в дозі 1200 мг) може зменшити рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я. Проте у більш довгостроковій перспективі, в міру зниження витрат і розширення доступу до рифапентину (включно з таблетками по 300 мг), коротша схема вважається такою, що забезпечує більшу рівність у питаннях охорони здоров’я для пацієнтів, які матимуть коротший період контакту із системою охорони здоров'я, потенційно менші витрати, пов'язані з лікуванням ТБ, й зможуть повернутися на роботу раніше.

Прийнятність та доцільність: Хоча пацієнти та медичні працівники можуть віддати перевагу коротшій схемі лікування, члени ГРН були стурбовані кількістю таблеток у

порівнянні зі стандартною 6-місячною схемою та потенційною необхідністю ТМЧ до фторхінолонів у деяких регіонах з високою фоновою поширеністю резистентності до фторхінолонів.

Міркування щодо підгруп

Щоб отримати інформацію для обговорень ГРН, аналізи підгруп були проведені для чотирьох груп пацієнтів. Аналізи підгруп, представлені ГРН, охоплювали ЛЖВ, осіб з цукровим діабетом, осіб із недостатньою вагою (індекс маси тіла < 17,9 кг/м^2) та осіб із запущеним захворюванням (використовуючи граничне значення >50% ураженої паренхіми легень) на РГК. Одержані різниці ризиків для цих підгруп не показали статистично значущих відмінностей під час порівняння короткої схеми з поточним стандартом лікування; однак у деяких підгрупах загальна кількість спостережень була невеликою як у групі втручання, так і в контрольній групі (ЛЖВ і особи із захворюванням на цукровий діабет).

Додаткові фармакокінетичні аналізи, які проводяться дослідниками, будуть опубліковані в майбутньому й можуть надати докладнішу інформацію про вплив лікарських засобів у цих групах. Інші аналізи підгруп, які були частиною дослідження, охоплювали аналізи за віком, статтю, наявністю і розміром каверн на РГК, ступенем позитивності мазка мокротиння за ВООЗ, анамнезом куріння, результатами тестування за методом Xpert та часом до позитивного результату дослідження за методом MGIT (днів).

Підгрупи, включені до рекомендації

Група ГРН припустила, що коротша схема можна використовувати в підгрупах, для яких були наявні докази для огляду (ЛЖВ, особи з цукровим діабетом, особи з недостатньою вагою та особи із тяжким захворюванням). Проте члени ГРН також наголосили, що бажано провести додаткові дослідження щодо використання коротшої схеми в цих підгрупах.

ЛЖВ: Частка пацієнтів, які живуть з ВІЛ-інфекцією, в групах втручання та контрольній групі становила 8%, і до випробування зараховувалися лише пацієнти з кількістю CD4 понад 100 клітин/мм^3. З усіх ВІЛ-інфікованих осіб, які брали участь у випробуванні (у всіх трьох групах), 95,4% отримували АРТ. ЛЖВ, які не отримували АРТ на момент зарахування, планували почати АРТ на основі ефавіренцу до початку дослідження або на 8-му тижні дослідження. ЛЖВ осіб не включали до випробування, якщо на момент зарахування було відомо, що кількість Т-клітин CD4 у них становить <100 клітин/мм^3. Загалом дев'ять пацієнтів, які не отримували АРТ протягом усього періоду подальшого спостереження у випробуванні, були включені до вибірки, яка відповідає мікробіологічним критеріям (4,6%); причини відмови від початку АРТ не були з’ясовані.

Особи з цукровим діабетом: У майбутньому для цієї групи пацієнтів буде отримана додаткова інформація з фармакокінетичних аналізів, яка може надати докладніші докази щодо використання схем у групі втручання та контрольній групі в осіб із цукровим діабетом.

Особи з тяжким захворюванням на ТБ: У дослідженні звітували про такі параметри:

наявність каверн на РГК, поширення уражень на РГК у відсотках та розмір каверн (відсутні, < або > = 4 см).

Для пацієнтів з менш тяжкими та мінімальними формами ТБ, такими як ТБ лімфатичних вузлів, докази використання коротших схем були обмежені або відсутні. Проте члени ГРН вважають, що можна розглянути можливість використання коротшої схеми, оскільки повідомлялося про сприятливі результати в разі застосування коротшої схеми в пацієнтів із тяжким захворюванням.

Підгрупи, виключені із рекомендації

Однак були також підгрупи, для яких не було доказів (оскільки вони не відповідали критеріям участі у випробуванні), і тому використання коротшої схеми в цих підгрупах поза дослідженнями не показано. До цих груп належать:

- особи з вагою менш ніж 40 кг;
- особи з певними формами позалегеневого ТБ (такими як ТБ менінгіт, дисемінований ТБ, ТБ кісток і суглобів, абдомінальний ТБ);
- ЛЖВ, з рівнем CD4 менш ніж 100 клітин/мм^3 (Примітка: до дослідження не включалися ЛЖВ, якщо кількість CD4 у них було меншою за 100 клітин/мм^3; група ГРН висловила занепокоєння щодо підвищеного ризику розвитку рецидиву в цій групі (також тому, що ця група схильна до вищого ризику розвитку дисемінованого ТБ);
- діти віком до 12 років (Примітка: у випробування набирали людей віком 12 років і старших. Наймолодшому учаснику було 13 років. Отже, діти не були включені в дослідження. У вибірці, що відповідала мікробіологічним критеріям, було 70 та 56 учасників віком до 20 років відповідно у групі рифапентин-моксифлоксацин та контрольній групі); а також
- вагітні та жінки, що годують груддю, й жінки після пологів (Примітка: вагітні та жінки, що годують груддю, не були включені в дослідження через невизначеність щодо безпеки рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду в цих групах пацієнтів. Жінки, які завагітніли під час лікування досліджуваними схемами, були виключені з участі в дослідженні та отримували лікування відповідно до національної програми боротьби з ТБ або національних настанов. Такі жінки продовжували отримувати заплановане подальше спостереження в межах дослідження, були класифіковані як ті, що не отримують досліджуваної схеми, і їм не виконували РГК. Жінки, які завагітніли під час подальшого спостереження в межах дослідження (але не отримували досліджуваного лікування на момент зачаття), продовжували проходити заплановане подальше спостереження в межах дослідження, й їм не виконували РГК. У всіх випадках — тобто в разі вагітності під час лікування або під час подальшого спостереження — результат вагітності вказувався у формах дослідження.

Міркування щодо впровадження

Група ГРН обговорила низку питань щодо впровадження цієї рекомендації. До них належать такі:

Тестування медикаментозної чутливості: Члени ГРН погодилися з тим, що національні програми боротьби з ТБ мають прагнути до проведення ТМЧ всім пацієнтам. ГРН також визнала, що ТМЧ не завжди доступне, але експрес ТМЧ на основні препарати, включно з рифампіцином, ізоніазидом і фторхінолоном, доступне та розширюється прискореними темпами. Генотипове експрес-тестування на ТБ та резистентність до рифампіцину рекомендується ВООЗ як початковий аналіз на ТБ, і, якщо один і той самий же зразок мокротиння можна проаналізувати на медикаментозну чутливість до фторхінолонів та ізоніазиду, то це може полегшити призначення найефективнішої схеми. Очевидно, що це матиме наслідки з погляду логістики, робочого навантаження на лабораторію та вартості. Зіставивши бажану ситуацію універсального покриття ТМЧ з реальністю, група ГРН постановила, що хоча вихідне ТМЧ на фторхінолонів є бажаним, воно не є обов'язковим, якщо пацієнтам з ТБ виконують молекулярний діагностичний експрес-тест, рекомендований ВООЗ, для визначення резистентності до рифампіцину. Резистентність до фторхінолонів у нових пацієнтів з чутливим ТБ може досягати 15%, хоча в більшості випадків вона значно нижча. У країнах з високою поширеністю резистентності до фторхінолонів у нових пацієнтів настійно рекомендується проводити ТМЧ на фторхінолони на вихідному рівні.

Лікування під безпосереднім наглядом: Учасники випробування отримували щоденне лікування під безпосереднім наглядом принаймні п'ять днів на тиждень. Однак це може бути неможливим у програмних умовах. Лікування під безпосереднім наглядом може мати важливе значення за великої кількості таблеток, що приймаються, й відсутності комбінації з фіксованою дозою, а також як запобіжний засіб для запобігання потенційному посиленню медикаментозної резистентності. Поточні рекомендації ВООЗ підтримують використання лікування під безпосереднім наглядом, а також інших форм підтримки пацієнтів і, загалом, попри те що ця схема розрахований на 4 місяці та коротша, ніж поточний стандарт лікування, підтримка пацієнтів залишається важливим елементом програм боротьби з ТБ.

Кількість таблеток, що приймаються: Зараз кількість таблеток, що приймаються, більша для пацієнтів, які отримуватимуть цю 4-місячну схему, оскільки для цієї схеми не існує комбінованих таблеток з фіксованою дозою, а доза рифапентину висока (1200 мг). Це може вплинути на прийнятність схеми для пацієнтів сьогодні, проте ця ситуація може змінитися в майбутньому, коли поліпшиться застосування схеми, що створить попит на схему і на лікарські засоби, що входять до її складу. Широка доступність лікарської форми рифапентину в дозі 300 мг[1]може знизити кількість таблеток, що приймаються, й полегшити застосування цієї нової схеми, доки не стануть доступні КФД у формі таблеток.

Вартість лікарських засобів: Поточна вартість коротшої схеми лікування значно вища, ніж вартість стандарту лікування, здебільшого через включення рифапентину. Знов-таки ця ситуація може змінитися в майбутньому, коли поліпшиться застосування схеми, що створить попит на схему і на лікарські засоби, що входять до її складу.

Коментар Робочої Групи:

Станом на 01.09.2022 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою «Рифапентин» в Україні не зареєстровано.

Лікарський засіб «Рифапентин» включено до переліку незареєстрованих лікарських засобів (за міжнародними непатентованими назвами), які можуть ввозитися на територію України з метою постачання за результатами закупівлі, проведеної особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за кошти державного бюджету, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 15 листопада 2021 р. № 1182 (https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1182-2021-%D0%BF#Text).

Наказом ДП «Медичні закупівлі» МОЗ України від 17.08.2022 № 337-Р затверджено розподіл лікарських засобів для лікування туберкульозу, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2021 рік за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» за напрямом «Закупівля лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцини), медичних виробів, інших товарів і послуг, в тому числі за договорами керованого доступу» у частині «Закупівля медикаментів для лікування туберкульозу» у кількості 178 248 таблеток.

Застосування коротшої схеми з їжею може бути проблемою в деяких умовах. У ході випробування фіксована доза рифапентину 1200 мг щодня приймалася під час їжі. Це ґрунтувалося на: 1) демонстрації безпеки рифапентину в дозі 1200 мг у випробуваннях фази I та фази II; 2) демонстрації того, що вага суттєво не впливає на кліренс рифапентину; 3) визнанні впливу їжі на збільшення всмоктування рифапентину; та 4) моделюванні прогнозів того, що цільова експозиція рифапентину (площа під кривою концентрація/час [AUC] приблизно 500–600 мкг×год/л) досягається в разі використання цієї стратегії.

Як описано в плані статистичного аналізу клінічного випробування, фармакокінетичне/фармакодинамічне моделювання передбачило, що прийом рифапентину в дозі 1200 мг без їжі даватиме приблизно таке саме значення AUC, що й прийом рифапентину в дозі 900 мг з їжею з дуже високим вмістом жиру. Оскільки цільова AUC рифапентину знаходиться десь між AUC, що досягається в разі вживання їжі з дуже високим вмістом жиру та дози рифапентину 900-1200 мг, запропонованою стратегією була доза рифапентину 1200 мг з помірною потребою в їжі. Обґрунтування полягало в тому, що прийом їжі з дуже високим вмістом жиру може виявитися недоцільним в умовах випробувань або рутинного лікування ТБ, тоді як прийом разом з їжею може бути здійсненним.

Навчання медичних працівників було ще одним аспектом впровадження, що обговорювався групою. Навчання буде необхідне в разі впровадження коротшої схеми в програмних умовах. Проте це вимога для будь-якого нового програмного втручання, й можливість скоротити час лікування та, можливо, вилікувати більше пацієнтів може компенсувати початкові інвестиції у навчання.

Ще одне міркування щодо впровадження, яке обговорювалося ГРН, стосувалося обрання схеми лікування чутливого ТБ. ГРН вважає, що обираючи між коротшою 4-місячною або 6-місячною схемою клініцисти повинні враховувати критерії відповідності пацієнтів застосуванню цих схем й уподобання пацієнта, а також чинники країни, такі як доступність рифапентину.

Моніторинг та оцінювання

Поточні рекомендації щодо моніторингу відповіді на лікування чутливого ТБ залишаються незмінними. Група ГРН не рекомендувала вихідний моніторинг за допомогою електрокардіограми (ЕКГ) для пацієнтів, які отримують коротшу схему (якщо немає клінічних показань): лабораторний моніторинг, такий як печінкові проби, залишиться однаковим для обох схем. У деяких країнах можуть бути інші вимоги до моніторингу функції печінки через попередження, що обведене в чорну рамку, на упаковці моксифлоксацину; їх потрібно дотримуватися відповідно до нормативних документів країни.

3.3 Лікування чутливого ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) у ЛЖВ.

Рекомендація.

Рекомендується, щоб пацієнти з ТБ, які живуть з ВІЛ, отримували принаймні таку саму тривалість лікування ТБ, що і на ВІЛ-негативні пацієнти з ТБ *(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)*

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана актуальною в оновленій настанові за 2017 рік.

Обґрунтування та докази

Систематичний огляд літератури виявив помітне та значуще зниження частоти невдачі лікування та рецидивів у групах, де деякі або всі пацієнти отримували АРТ. Деякі групи експертів рекомендують продовження лікування на термін понад 6 місяців для певних осіб, які живуть з ВІЛ, і метааналіз показав, що це пов'язано зі значно нижчою частотою розвитку рецидивів. Проте більшого значення надавалося низці інших міркувань. Окремі схеми для хворих на ТБ, які живуть з ВІЛ або без нього, є дуже складними з практичного погляду й можуть спричинити стигматизацію. Іншими потенційними шкідливими наслідками продовження лікування є набута резистентність до рифампіцину та триваліший період, протягом якого варіанти АРТ обмежені (через взаємодію АРТ та рифампіцину).

Рекомендація.

У ЛЖВ, АРТ треба починати якомога раніше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості клітин CD4[a]. *Дорослі та підлітки (наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до помірної); діти та немовлята (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).*

[a] За винятком випадків, коли присутні ознаки та симптоми менінгіту.

Джерело рекомендації

Ця рекомендація взята зі *Зведеної настанови ВООЗ з ВІЛ-інфекції, тестування, лікування, надання послуг та моніторинг: рекомендації для підходу громадського здоров'я.*

Рекомендація застосовується як до дітей, так і до дорослих, але сила рекомендації та вірогідність доказів різняться для кожної групи через відмінності у даних, наявних для розгляду. Один виняток, виділений у цій рекомендації, стосується ситуацій, у яких присутні ознаки та симптоми менінгіту. Необхідна обережність щодо ЛЖВ з ТБ менінгітом, оскільки негайний початок АРТ значною мірою пов'язаний з тяжчими побічними реакціями. Отже, в таких ситуаціях може доцільно відкласти початок АРТ на 4-8 тижнів після початку лікування ТБ.

Використання кортикостероїдів як ад'ювантного лікування ТБ менінгіту, як і раніше, застосовується в цих ситуаціях.

Довідкова інформація

З 2010 року ВООЗ рекомендує починати АРТ якомога раніше, протягом восьми тижнів після початку лікування ТБ (Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). У 2012 році ВООЗ додала рекомендацію починати АРТ протягом двох тижнів серед тих, у кого кількість CD4 становить менш ніж або дорівнює 50 клітин/мм^3 (за винятком дітей, для яких попередні рекомендації залишилися без змін через відсутність доказів для цієї підгрупи). У 2017 р. на основі систематичного огляду даних про те, що ранній початок АРТ призводить до зниження захворюваності та смертності, ВООЗ рекомендувала пропонувати швидкий початок АРТ протягом одного тижня або в той самий день, якщо вони готові, для всіх людей з діагнозом ВІЛ, — включно з дорослими, підлітками та дітьми — із зазначеними застереженнями для осіб з ознаками та симптомами ТБ менінгіту.

3.4 Застосування ад'ювантних кортикостероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту

Рекомендації.

- У пацієнтів з ТБ менінгітом слід використовувати початкову ад'ювантну кортикостероїдну терапію дексаметазоном або преднізолоном, поступово знижуючи дозу протягом 6-8 тижнів *(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).*
- У пацієнтів із ТБ перикардитом може бути використана початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).*

Джерело рекомендації

Ці рекомендації були вперше затверджені в переглянутій настанові за 2017 рік.

Обґрунтування

У пацієнтів з ТБ менінгітом докази, отримані в систематичному огляді рандомізованих контрольованих випробувань, показали нижчі показники смертності, летального результату або тяжкої інвалідності, а також рецидивів захворювання, коли

пацієнти отримували кортикостероїди на додачу до АМБТ. Переваги з погляду смертності збільшувалися зі збільшенням стадії ТБ менінгіту (тобто зі збільшенням тяжкості захворювання). Крім того, частота побічних реакцій і тяжких побічних реакцій, включно з тяжким гепатитом, була нижчою в пацієнтів, які отримували кортикостероїди.

У пацієнтів з ТБ перикардитом докази, отримані в систематичному огляді досліджень, показали переваги застосування кортикостероїдів щодо смертності, констриктивного перикардиту та прихильності до лікування. Коли дослідження розглядалися окремо, найбільше (1400 пацієнтів) та останнє проведена дослідження не показало користі від кортикостероїдів. Однак обтяжувальним чинником у цих висновках є ВІЛ-інфекція. У цьому дослідженні 67% учасників були ВІЛ-позитивними, і лише 14% отримували АРТ. Це порушує питання щодо того, чи могли пацієнти з ослабленим імунітетом мати іншу користь від кортикостероїдів у порівнянні з ВІЛ-негативними людьми або ЛЖВ, які отримують АРТ. У дослідженні був проведений додатковий аналіз лише ВІЛ-негативних пацієнтів, і в разі застосування кортикостероїдів було показано невелике зменшення смертності. Проте зв'язок між ВІЛ-інфекцією та кортикостероїдами складний. В іншому невеликому дослідженні за участю 58 осіб, усі з яких були ВІЛ-позитивними, було виявлено, що кортикостероїди знижують смертність. Варто зазначити, що в інших дослідження, розглянутих в огляді, не вивчали ВІЛ та смертність.

Група ГРН визнала, що користь від запобігання констриктивному перикардиту переважує потенційну шкоду кортикостероїдної терапії.

Міркування щодо підгруп

Кортикостероїди потрібно призначати незалежно від тяжкості менінгіту. Що стосується використання кортикостероїдів у разі ТБ перикардиту, то в одному дослідженні спостерігалося збільшення випадків онкологічних захворювань, пов'язаних з ВІЛ (неходжкінська лімфома та саркома Капоші). Однак це збільшення, ймовірно, спричинене одночасним застосуванням імунотерапії (*M. indicus pranii*).

Міркування щодо впровадження

Лікарі-практики повинні призначати пероральні кортикостероїди, якщо внутрішньовенні препарати недоступні.

Моніторинг та оцінювання

Додаткових рекомендацій, що виходять за межі стандартного лікування, немає.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 4 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ЛІКУВАННЯ ЧУТЛИВОГО ТБ (2022)

1. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240013131, accessed 3 March 2022).
2. The end TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-HTM-TB-2015.19, accessed 3 March 2022).
3. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241550000, accessed 3 March 2022).
4. Treatment of tuberculosis, guidelines for national programmes, fourth edition. Geneva: World Health Organization; 2010 (https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241547833, accessed 3 March 2022).
5. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(10 Suppl 2):S231–79.
6. WHO handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2014:167 (https://apps. who.int/iris/handle/10665/145714, accessed 3 March 2022).
7. About the WHO Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://www. who.int/groups/guidelines-review-committee, accessed 3 March 2022).
8. Guyatt GH, Oxman AD, Gunn E V, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924–6.
9. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pal 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. doi: 10.1371/journal.pmed.1000146.
10. Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240022232, accessed 3 March 2022).
11. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Pal M, 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. doi:10.1371/journal.pmed.1000150.
12. Jindani A, Nunn A J, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. Lancet. 2004;364(9441):1244–51.
13. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371(17):1577–87. doi:10.1056/NEJMoa1407426.
14. Merle CS, Fielding K, Bah Sow O, Gninafon N, Lo MB, Mthiyane T et al. A four-month

gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371(17):1588–98. doi:10.1056/NEJMoa1315817.

15. 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):1471–81. doi:10.1056/NEJMoa1013911.
16. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, Noia Maciel EL, Sewali B, Gitta P et al. Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(6):558–63.
17. Lienhardt C, Cook S V, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G et al. Efficacy 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):1415–23. doi:10.1001/jama.2011.436.
18. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, Iliayas S, Santhanakrishnan R, Aravindan Menon P 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):743–51. doi:10.1164/rccm.200903–0439OC.
19. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241548748, accessed 3 March 2022).
20. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2013;42(3):721–32. doi:10.1183/09031936.00180612.
21. Gallardo CR, Comas DR, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016(5):CD009913. doi:10.1002/14651858.CD009913.pub2.
22. 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):61–8 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/268235, accessed 3 March 2022).
23. Milan-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):1454–60.
24. Hao L-H, Guo S-C, Liu C-C, 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):1505–12. doi:10.5588/ijtld.13.0647.
25. Aung KJM, Declercq E, Ali MdA, Naha S, Datta Roy SC, Taled NMdA et al. Extension of the intensive phase reduces relapse but not failure in a regimen with rifampicin throughout. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(4):455–61. doi:10.5588/ijtld.11.0216.
26. Jindani A, Harrison TS, Nunn A J, Phillips PJ, Churchyard GJ, Charalambous S et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. N Engl J Med.

2014;371(17):1599–608. doi:10.1056/ NEJMoa1314210.

27. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EB, Phillips PJ, Bryant K, Dooley KE et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. N Engl J Med. 2021;384(18):1705–18. doi:10.1056/NEJMoa2033400.
28. 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. doi:10.1016/S1473–3099(18)30222–6.
29. Kayomo MK, Mbula VN, Aloni M, André E, Riogouts L, Boutachkourt F et al. Targeted next-generation sequencing of sputum for diagnosis of drug-resistant TB: results of a national survey in Democratic Republic of the Congo. Sci Rep. 2020;10(1):10786.
30. Lim DR, Dean AS, Taguinod-Santiago MR, Borbe-Reyes A, Cabibbe AM, Zignol M et al. Low prevalence of fluoroquinolone resistance among patients with tuberculosis in the Philippines: results of a national survey. Eur Respir J. 2018;51(3). doi:10.1183/13993003.02571–2017.
31. Mesfin AB, Araia ZZ, Beyene HN, Mebrahtu AH, Suud NN, Berhane YM et al. First molecular-based anti-TB drug resistance survey in Eritrea. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25(1):43–51. doi:10.5588/ijtld.20.0558.
32. 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. doi:10.1016/S1473–3099(16)30190–6.
33. Zvada S P, Van Der Walt J-S, Smith PJ, Fourie PB, Roscigno G, Mitchison D et al. Effects of four different meal types on the population pharmacokinetics of single-dose rifapentine in healthy male volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(8):3390–4. doi:10.1128/AAC.00345–10.
34. Turkova, A., et al., *Shorter treatment for non-severe tuberculosis in African and Indian children.* N. Engl. J. Med, 2022.
35. Chabala, C., et al., *Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial.* Trials, 2018. 19(1): p. 1–12.
36. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2007 (https://apps.who. int/iris/handle/10665/43699, accessed 3 March 2022).
37. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241506328, accessed 3 March 2022).
38. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment – Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240006997, accessed 3 March 2022).
39. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Модуль 1: Prevention – tuberculosis

preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240001503, accessed 3 March 2022).

40. Khan FA, Minion J, Pai M, Rovce S, Burman W, Harries AD et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2010;50(9):1288–99. doi:10.1086/651686.

41. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://www. who.int/publications-detail-redirect/9789240031593, accessed 3 March 2022).

42. 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/ handle/10665/44379, accessed 3 March 2022).

43. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps. who.int/iris/handle/10665/208825, accessed 3 March 2022).

44. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/255884, accessed 3 March 2022).

45. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. J Med Assoc Thai. 1996;79(2):83–90.

46. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. Tuber Lung Dis. 1994;75(3):203–7. doi:10.1016/0962–8479(94)90009–4.

47. 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):625–34. doi:10.1179/000349809X12502035776315.

48. Schoeman J F, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. Pediatrics. 1997;99(2):226–31. doi:10.1542/peds.99.2.226.

49. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med. 2004;351(17):1741–51. doi:10.1056/NEJMoa040573.

50. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. Cochrane Database Syst Rev. 2002(4):CD000526. doi:10.1002/14651858.CD000526.

51. 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):223–37. doi:10.1016/ S1473–3099(12)70321–3.

52. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. N Engl J Med. 2014;371(12):1121–30. doi:10.1056/NEJMoa1407380.

53. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. Heart. 2000;84(2):183–8. doi:10.1136/heart.84.2.183.

54. Reuter H, Burgess L J, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. Cardiovasc J S Afr. 2006;17(5):233–8.

55. 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;33:810–7.

56. 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):759–64. doi:10.1016/s0140–6736(88)92415–4.

57. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn A J, Fox W et al. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. Lancet. 1987;2(8573):1418–22. doi:10.1016/s0140–6736(87)91127–5.

РОЗДІЛ 45. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 4 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ЛІКУВАННЯ. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ (2020)

4.1. Схема лікування чутливого до рифампіцину, резистентного до ізоніазиду ТБ

Рекомендації

4.1.1 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)

4.1.2 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 пацієнтівз ізоніазид-резистентним ТБ (крім МЛС-ТБ) для підвищення ймовірності успіху лікування та зниження ризиків порівняно із призначенням схемиіз застосуванням рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу протягом 6 місабо 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 належнихрезультатів 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 ТБ» 2011 р., призначення ТМЧ всім пацієнтам перед лікуванням з використанням швидких тестів на резистентність до ізоніазиду та рифампіцину було найкращою стратегієющодо запобігання смертності та попередження виникнення МЛС-ТБ. За даними моделювання також відзначено, що застосування швидких тестів для визначення резистентності до ізоніазиду та рифампіцину під часпроведення 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.* «Рекомендації щодо впровадження»).

Емпіричне лікування Нрез-ТБ зазвичай не рекомендовано. За умови вагомої підозри щодо наявності Нрез-ТБ (наприклад, близькі контактиз 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 резистентністьдо 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 H E Z	Склад та тривалість схеми лікування випадку полірезистентного ТБ визначається лікарським консиліумом індивідуально з урахуванням даних анамнезу, клінічного стану пацієнта та його мікробіологічного статусу

	До призначення схеми лікування випадку полірезистентного ТБ в обов'язковому порядку має бути виключена резистентність до R До складу схеми лікування полірезистентного ТБ має бути включено не менше 4-х ефективних АМБП із доведеною або прогнозованою ефективністю з урахуванням потенційних лікарських взаємодій
R моно- чи полірезистентність	Схема лікування МЛС-ТБ.

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.* «Моніторинг та оцінювання»).

ЛЖВ. Вплив довгострокового АМБТ у ЛЖВ на АРТ та без неї досліджували серед пацієнтів з лікарсько-чутливим ТБ. За даними цього дослідження, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що не 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 недіагностованоюрезистентністю 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 описаноу наступних розділах цієї настанови.

---

[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).

Діагностична спроможність. Загальна мета лікування ТБ полягаєу 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 молекулярні 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’язанихз 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 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.

---

[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.

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 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].

34Скоригований 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.

35Слід 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.

36Ізольована 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.

37Дослідження, розглянуті під час проведення аналізу ІДП, включали застосування схем, що містять левофлоксацин (зазвичай у дозі 750–1000 мг/добу), моксифлоксацин (400 мг/добу) або гатифлоксацин (400 мг/добу), а також фторхінолони ранніх поколінь (ципрофлоксацин та офлоксацин), застосування яких більше не рекомендовано для лікування ЛС-ТБ. Гатифлоксацин належної якості нині відсутній, а ципрофлоксацин та офлоксацин більше не рекомендовано до використання при лікуванні ЛС-ТБ.

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 4.1 наведено приблизну вартість повного курсу лікування із застосуванням препаратів різних схем для дорослих на основі 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 4.1. 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].

[38] *Див.* http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product_catalog.asp.

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,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 ***
Бактеріологіч не 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 резистентнос		X (1 зразок) до АМБП першого та другого ряду			

	ті до Н; до решти АМБП другого ряду – при резистентності до R або МЛС-ТБ					
ТМЧ на щільне середовище (лише за відсутності витратних матеріалів для рідкого поживного середовища)	Х до АМБП першого ряду та до фторхінолонів при резистентності до Н; до решти АМБП другого ряду – при резистентності до R або МЛС-ТБ		Х (1 зразок) до АМБП першого та другого ряду			
ТМЧ (молекулярно-генетичні методи)	Х до АМБП першого ряду; до АМБП другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ		Х до АМБП першого ряду, до АМБП другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ			
Молекулярно-генетичні методи	Х		(Х) у разі негативної динаміки на РГК та/або бактеріологічної реверсії (поява М+ після М- в процесі лікування)			
Примітка. *Кількість доз за відкоригованою схемою лікування Нрез-ТБ.						

4.2. Короткострокове лікування МЛС/Риф-ТБ із застосуванням бедаквіліну перорально

Рекомендація

4.2.1 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 пероральної схеми лікування на основі бедаквіліну тривалістю 9–12 міс (сКРЛ).
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Примітки

- Було проведено огляд доказових даних щодо застосування короткострокової схеми, до складу якої увійшов бедаквілін[39], яким булозамінено 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 подальшимлікуванням 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 пацієнтівз підтвердженим МЛС/Риф-ТБ (принаймні з підтвердженоюрезистентністю до рифампіцину), з виключенням резистентності до фторхінолонів, з відсутністю впливу попереднього лікування із застосуванням препаратів другого ряду понад один місяць, з відсутністютяжкої форми ТБ та тяжкої форми позалегеневого ТБ.
- За переглянутими доказовими даними підтверджено доцільність використання цієї схеми у певних підгрупах пацієнтів, зокрема у ЛЖВ («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 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, що включає бедаквілін,у Південній Африці з 2017 р. спонукає ВООЗ проаналізувати наведене нижчезапитання 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 ТБ (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.).

[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).

У серпні 2019 р. ВООЗ було опубліковано офіційний запит для отримання ІДПщодо використання короткострокової схеми лікування тривалістю 9–12 місіз 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 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 засоби42. 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

[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.

винятком випадків втрати з подальшого спостереження. При проведенні додаткового дослідження також відзначено ефективність короткострокової схеми лікування із застосуванням перорального бедаквіліну, порівняноз довгостроковими схемами лікування без додавання нових лікарськихзасобів. 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 рентгенологічногодослідження 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 рівніпрограмного підходу. 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 включеннялінезоліду[44]. Проте, за даними медичних карт пацієнтів за 2017 р., використаних у процесі розробки настанови, лише 0,5% пацієнтів отримувалилінезолід, 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 проведенніподальшого аналізу щодо чутливості у підгрупах, в яких було застосовано конкретні комбінації лікарських засобів, намагалися визначити, чи покращитьрезультати 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

[42]У рекомендаціях, опублікованих ВООЗ у грудні 2018 р., наголошено, що призначення довгострокових схем лікування із застосуванням пероральних АМБП є кращим варіантом для більшості пацієнтів, якому слід надавати пріоритет, а використання ін’єкційних АМБП більше не є пріоритетним при складанні довгострокових схем лікування МЛС-ТБ.

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, 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.

---

[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.

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 призначатиу 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 сКРЛ 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 сКРЛ із застосуванням перорального бедаквіліну у вперше 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 (якщоне підтверджено чутливість до цих препаратів);
- 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 4.3 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.

[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.

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 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

[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.

мутацій, отриманій при спостереженніза 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 результатах швидких методів 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 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

[49] *Див.* перелік мутацій, що призводять до розширення резистентності, у настанові ВООЗ щодо використання методів секвенування наступного покоління (2018).

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.

Клінічна оцінка 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 РГК. У дітей віком до 15 років прогресуюче захворювання зазвичай визначають наявністю порожнин або двостороннього захворювання на РГК. Це обумовлює важливість проведення РГК 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

Коментар Робочої Групи:

В Україні призначення будь-яких мКРЛ, можливо винятково в умовах проведення відповідних операційних досліджень.

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.

4.3. Довгострокове лікування МЛС/Риф-ТБ

У таблиці 4.2 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

4.3.1 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)*

4.3.2 Канаміцин та капреоміцин не слід застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

4.3.3 Левофлоксацин або моксифлоксацин рекомендовано застосовувати у довгострокових схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*

4.3.4 Бедаквілін рекомендовано включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МЛС-ТБ віком від 18 років. *(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*

4.3.5 Бедаквілін також можна включати до довгострокових схем лікування пацієнтів з МЛС-ТБ віком 6–17 років. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

4.3.6 Лінезолід рекомендовано включати до довгострокових схем

лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*

4.3.7 Клофазимін та циклосерин або теризидон можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

4.3.8 Етамбутол можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

4.3.9 Деламанід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком від 3 років. *(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)*

4.3.10 Піразинамід можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

4.3.11 Іміпенем-циластатин або меропенем50 можна включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*

4.3.12 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)*

4.3.13 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)*

4.3.14 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. *(Умовна рекомендація щодо застосування, дуже низька якість доказових даних)*

4.3.15 Клавуланову кислоту не слід включати до довгострокових схем лікування у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Наполеглива рекомендація щодо застосування, низька якість доказових даних)*

4.3.16 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)*

4.3.17 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)*

4.3.18 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 4.2. 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 препаратівв 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 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?

[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 [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.

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 ізоніазид 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 країн52. 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 дні53, 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 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.

[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 Bdq 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.

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 результатівз 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 4.2– 4.4).

- **Група А:** фторхінолони (левофлоксацин та моксифлоксацин), бедаквілін та лінезолід визнано високоефективними; наполегливо рекомендовано включати їх до всіх схем, за винятком наявності протипоказань.
- **Група В:** клофазимін та циклосерин або теризидон умовно рекомендовано як препарати другого вибору.
- **Група С:** усі інші препарати, які можна застосовувати, коли неможливим є використання препаратів груп А та В; 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 бутизастосований при лікуванні пацієнтів з підтвердженою чутливістюдо ізоніазиду («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 01.09.2022 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 упацієнтів віком 6–17 років. Ризик безпечності застосування у дітей віком від6 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 4.2. 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). 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 усьогоперіоду лікування для оптимізації ефекту (приблизно 70% пацієнтів, що отримували лінезолід, приймали його понад 6 міс, а 30% – протягом 18 міс абовсього періоду лікування). На основі додатково проведеного аналізу ІДПнеможливо 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 усхемах, що не містять бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну або деламаніду, тому їх застосування можливе лише за відсутності інших варіантів складаннясхем.

Коментар Робочої Групи:

Робоча Група звертає увагу на 7 розділ цієї Настанови, що включає оновлені рекомендації ВООЗ від 2022 року щодо застосування бедаквіліна і деламаніда у дітей.

Таблиця 4.3. 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)
I	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 4.4 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 4.2.
[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 4.4), 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 4.4. 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: Побічні реакції/небажані явища, що виникли після призначення АМБП другого ряду, слід вести відповідно до міжнародних рекомендацій ВООЗ для зменшення ризику втрати ефективного препарату через виникнення побічних реакцій. Робоча група рекомендує наступну тактику ведення пацієнтів з основними видами побічних реакцій/небажаних явищ.

Побічна реакція/ небажане явище	Рекомендована тактика
Патологічна шкірна реакція на лікарські засоби, алергічний дерматит, кропив'янка та еритема (будь-який АМБП) Ступінь тяжкості: від легкого до тяжкого Частота виникнення: часто	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

Побічна реакція/ небажане явище	Рекомендована тактика
	(преднізолон в дозі 25–30 мг/добу, дітям – в дозі 0,51 мг/кг маси тіла); глюкокортикостероїди для зовнішнього застосування. **Заходи обережності**: припиніть прийом препаратів у разі розвитку системних симптомів, гарячки, кропив'янки, ураження слизових оболонок, утворення пухирів на шкірі, набряку губ або очей, хрипів або ураження дихальних шляхів
Реакції гіперчутливості Грипоподібний синдром (R) Ступінь тяжкості: від помірного до тяжкого Частота виникнення: рідко при щоденному прийомі	Зазвичай розвивається після кількох місяців лікування. Перейдіть на добове дозування, якщо препарати вводяться з перервами **Заходи обережності:** при інших, тяжчих реакціях гіперчутливості (крім грипоподібних симптомів) прийом R, можливо, доведеться припинити.
Анафілаксія, бульозна еритема багатоформна, токсичний епідермальний некроліз (будь-який АМБП) Ступінь тяжкості: тяжкий Частота виникнення: рідко	1. Термінове припинення надходження передбачуваного АМБП в організм. 2. Виклик кваліфікованих лікарів-фахівців, анестезіологів-реаніматологів або госпіталізація пацієнта до найближчого відділення анестезіології та реанімації, минаючи приймальне відділення. 3. Заходи першого порядку: оцінка прохідності дихальних шляхів, наявності та адекватності дихання, гемодинаміки, рівня свідомості, стану шкірних покривів; негайне введення розчину адреналіну внутрішньом'язово, дорослим 0,5-1,0 мл, дітям до 0,5 мл; внутрішньовенно в відповідному дозуванні в розведенні до 20 мл розчину натрію хлориду 0,9%. **Заходи обережності**: ведення вимагає контрольованого середовища з можливістю проведення реанімаційних заходів

	1. 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. 2. 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)	Нудота і блювання спостерігаються майже у всіх пацієнтів в перші кілька тижнів лікування і проходять самостійно або після призначення симптоматичних лікарських засобів. Пацієнту необхідна психологічна підтримка. 1. Необхідно провести оцінку ступеня дегідратації, порушення водно-сольового рівноваги. Виключити гепатит, наявність в блювотних масах крові (гематемезис). 2. Застосовується покроковий підхід до лікування нудоти і блювоти. **Крок 1:** корекція режиму прийому лікарських засобів без зменшення добової дози: прийом Eto (Pto) ввечері або на ніч; прийом Eto (Pto) або PAS два або три рази на день; прийом їжі (печиво, хліб, рис, чай) перед прийомом АМБП; прийом PAS через дві години після інших АМБП. **Крок 2:** призначення протиблювотних лікарських засобів – домперидонув дозі 10 мг 3 рази на добу перорально (не більше 5 днів), метоклопраміду в дозі 10 мг–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

Побічна реакція/ небажане явище	Рекомендована тактика
	парентерально 1–3 рази на добу (з інтервалом між введенням не менше 6 годин); ондансетрон в дозі 8 мг за 30 хвилин доприйому 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. 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. За необхідності призначають антациди у стандартних дозах короткими курсами по декілька днів або в режимі «на вимогу» під час болю: за дві години 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.

Побічна реакція/ небажане явище	Рекомендована тактика
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 вдозі 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 тапри псевдомембранозному коліті. 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 таблеткипо 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*. За необхідності призначення консультацій: лікаря-гастроентеролога, лікаря-інфекціоніста, лікаря-психотерапевта.
Гепатит (Z, H, R, Eto (Pto), PAS, Bdq, Dlm) Ступінь тяжкості: від легкого до тяжкого Частота виникнення: часто	До початку лікування ТБ необхідно з'ясувати наявність лікарського гепатиту в анамнезі і виключити відповідні АМБП зі схеми лікування. Виключити вірусний гепатит А, В і С. За наявності вірусних гепатитів призначається консультація лікаря-інфекціоніста. Медичними працівниками проводиться робота з пацієнтом з питань виключенню прийому алкоголь-вмісних рідин і психоактивних речовин. Найбільш гепатотоксичним АМБП є Z. Токсичне ураження печінки з холестазом викликає R. Вираженою гепатотоксичною дією володіють Eto (Pto), PAS, Bdq, Lzd, Cfz. Пацієнти з хворобами печінки в анамнезі отримують схему лікування з АМБП гепатотоксичної дії за умови відсутності клінічних та лабораторних ознак печінкової недостатності, гострого (загострення хронічного) гепатиту. Під час лікування ТБ у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки необхідно забезпечити контроль показників амінотрансфераз - щотижня на початку лікування та раз на два тижні після другого місяця лікування. Система класифікації Чайлда—Тюркотта—П'ю (ЧТП) може бути використана як предиктор переносності АМБП і результату лікування: у разі значення ЧТП ≤7, схема лікування може включати потенційно гепатотоксичні АМБП, за виключенням Z; у разі значення ЧТП 8–10 схема лікування може включати один потенційно

	гепатотоксичний АМБП; у разі значення ЧТП ≥11 призначення потенційно гепатотоксичних АМБП не рекомендовано. До початку лікування при визначенні активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ) в три і більше разів перевищують верхню межу показників норми, клінічних та лабораторних ознаках печінкової недостатності у пацієнта, або визначенні активності АлАТ і АсАТ в п'ять і більше разів перевищують верхню межу показників норми при відсутності клінічних та лабораторних ознак печінкової недостатності Z не призначають. Інші АМБП, що викликають гепатотоксичні небажані реакції, застосовують під контролем рівня активності ферментів печінки. 1. При підвищенні печінкових ферментів більш ніж в п'ять разів в порівнянні з нормальними показниками, слід зупинити прийом всіх гепатотоксичних АМБП і продовжувати лікування із використанням як мінімум трьох АМБП без гепатотоксичної ефекту. Якщо біохімічні показники не покращуються, то лікування тимчасово відміняється. 2. Найбільш ймовірний гепатотоксичністю АМБП більше не призначається. Відновлення лікування відбувається поступово, починаючи з менш гепатотоксичного АМБП на фоні моніторингу функцій печінки. 2.1. У разі виникнення гепатиту в період інтенсивної фази лікування чутливого до АМБП ТБ після нормалізації показників функціональних можна продовжити прийом H, R та E. Не потрібно повторно призначити Z. У разі лікування чутливого до АМБП ТБ без Z тривалість АМБТ необхідно продовжити до 9 місяців. 2.2. Якщо тяжка гепатотоксичність виникає на R під час підтримуючої фази лікування чутливого до АМБП ТБ та якщо пацієнт прийняв більше 80% усіх доз, завершення лікування може бути найдоцільнішим вибором. 2.3. У разі тяжких форм чутливого до АМБП ТБ, що вимагають продовження протитуберкульозного лікування, може бути призначена безпечна для печінки

	схема з негепатотоксичними препаратами (наприклад, комбінація етамбутолу, циклосерину, лінезоліду та фторхінолону) – виключно за узгодженням з лікарським консиліумом. 3. Необхідно призначити неспецифічну терапію хронічного гепатиту: адеметіонін 800-1600 мг на добу тривало. У пацієнтів з декомпенсованою хронічною хворобою печінки необхідно ретельно контролювати фактори згортання крові.
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. 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 артралгіїв 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. 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 електролітів: гіпокаліємія та гіпомагніємія (Am, PAS)	При наявності в схемі АМБП, що викликають порушення електролітного гомеостазу, необхідне проведення дослідження рівня калію, при зниженні рівня калію - дослідження рівня магнію і кальцію. За потреби проводиться корекція електролітного балансу: 1. Пероральні електроліти призначити окремо від прийому фторхінолонів для запобігання порушенню їх всмоктування. 2. У разі тяжкої гіпокаліємії, пацієнт госпіталізується. Лікування проводиться шляхом внутрішньовенного введення калію хлориду (KCl) зі швидкістю 10 мекв/год$^{-1}$ (10 мекв KCl підвищить рівень К в сироватці крові на 0,1 мекв/л$^{-1}$).

	Якщо дослідження магнію неможливе, у всіх випадках гіпокаліємії необхідно розглянути емпіричне лікування магнієм (тобто магнію глюконат по 1000 мг двічі на добу). У рефрактерних випадках рекомендується застосування калій-зберігаючих сечогінних ЛЗ: спіронолактон 25 мг щодня для зниження рівня втрати калію і магнію. Електролітні порушення є зворотними, хоча порушення можуть тривати декілька тижнів або місяців.
Мієлосупресія (Lzd, H) Ступінь тяжкості: від легкого до тяжкого Частота виникнення: H - рідко, Lzd -часто	Зміни, виявлені в загальному аналізі крові (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, аплазія еритроцитів, порушення згортання і еозинофілія) можуть виникнути через прийом багатьох лікарських засобів. Пацієнти можуть мати пригнічений еритропоез на початку лікування - без НЯ, пов'язаних із прийомом АМБП. При мієлосупресії необхідно виключити інші причини гематологічних відхилень. 1. При мієлосупресії легкого або помірного ступеня (рівень гемоглобіну не нижче 80 г / л, кількість тромбоцитів не нижче 50 х109 / Л) знизити дозу прийому Lzd до 300 мг на добу. Моніторинг показників аналізу крові загального щотижня. 2. При прогресуванні мієлосупресії до тяжкого ступеня (рівень гемоглобіну нижче 80 г / л, кількість тромбоцитів нижче 50 х109/ Л) 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 гемоглобіну – його повна відміна). Консультація лікаря-гематолога. Моніторинг показників аналізу крові загального щотижня
Нефротоксичність (Am)	Нормальні показники кліренсу креатиніну у чоловіків - від 97 до 137 мл / хв, у жінок - від 88 до 128 мл / хв. Цукровий діабет, хронічні захворювання нирок в анамнезі не є протипоказанням для призначення Am, проте у цих пацієнтів 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 становив менше 30 мл в хв прийом АМБП, що викликав небажане явище, тимчасово відміняється (тільки за рішенням лікарського консиліуму). 4. Необхідно знизити кратність прийому і призначити Am 2-3 рази на тиждень. Якщо концентрація креатиніну продовжує збільшуватися Am скасовується. Доза всіх АМБП коригується відповідно до кліренсу креатиніну. 5. Розглядається можливість інших причин розвитку нефротоксичності (нестероїдні протизапальні лікарські засоби, інші лікарські засоби, діабет, дегідратація, серцева недостатність, обструкція сечовивідних шляхів і т.д.) і їх лікування.
Лактоацидоз (Lzd)	Основні симптоми: м'язові болі, загальна слабкість, прискорене дихання, запах ацетону з рота. Рекомендовано: 1. Визначити рівень глюкози крові, лактату, електролітів сироватки, включаючи калій, натрій, кальцій, магній і хлор. 2. Відмінити прийом Lzd. 3. Проводити інтенсивну терапію щодо усунення порушень кислотно-лужного стану.
Вестибулярні порушення (Am, Cs, Fq, H, Eto (Pto), Lzd)	Почуття закладеності у вухах і дзвін (шум), запаморочення, порушення рівноваги є ранніми ознаками вестибулярної токсичності. Слід щотижня питати пацієнта про наявність зазначених симптомів. при виникненні ранніх симптомів вестибулярної токсичності необхідно: 1. Знизити кратність прийому і призначити Am 2-3 рази на тиждень. Знизити дози Cs, Fq, H, Eto (Pto), Lzd, скоротити кількість ототоксичних АМБП.

	2. Якщо після зазначеної вище коригування триває дзвін у вухах, прийом Am скасовується. Схема лікування коригується зі зменшенням (винятком) кількості ототоксичних АМБП.
Втрата або зниження гостроти слуху (Am)	До початку лікування ТБ необхідно визначити вихідний рівень слуху і виконати аудіометрію. В період прийому ототоксичних АМБП необхідно щомісяця проводити моніторинг гостроту слуху (проведення скринінгової аудіометрії, при необхідності консультація лікаря-оториноларинголога, лікаря-сурдолога). 1. Якщо реєструються ранні симптоми зниження слуху, необхідно знизити кратність прийому і призначити Am 2-3 рази в тиждень. 2. Якщо, незважаючи на коригування дози, зниження слуху триває, Am скасовується. Продовження застосування Am призводить до глухоти.
Периферична невропатія (Cs, Lzd, H, Am, Km, S, Lfx, Mfx, Pto (Eto), E) Ступінь тяжкості: від легкого до тяжкого Частота виникнення: часто у пацієнтів із додатковими факторами ризику (ВІЛ, цукровий діабет, дефіцит харчування, зловживання алкоголем тощо)	З профілактичною метою периферичної нейропатії всім хворим на ТБ/ЛС-ТБ рекомендовано призначати піридоксин. Звичайна доза піридоксину для профілактики становить: - 50 -100 мг піридоксину для всіх пацієнтів, які отримують Cs/Trz та/або Lzd; - 10 - 25 мг піридоксину щодня для всіх пацієнтів із ризиком периферичної невропатії , які отримують H; - профілактична доза піридоксину для дітей та підлітків складає 0,5–1 мг/кг/добу: для дітей віком до 5 років 5-10 мг/добу; для дітей віком старше 5 років 25 мг/добу. У разі розвитку периферичної невропатії дози піридоксину можуть бути збільшені до 2-5 мг/кг/добу. У пацієнтів з супутніми хворобами (цукровий діабет, ВІЛ, синдром залежності від алкоголю і наркотичних засобів) периферична невропатія виникає частіше. Невропатія може бути незворотною, але пацієнти відчувають полегшення (зниження інтенсивності неприємних і хворобливих відчуттів) при скасуванні АМБП, який викликав цей явище. Невропатія, викликана Lzd, виникає при тривалому його прийомі і часто незворотна, тому при ознаках невропатії на тлі прийому Lzd, його слід скасувати.

	Заходи обережності: у всіх пацієнтів, які отримують нейротоксичні АМБП необхідно проводити короткий скринінг на периферичну невропатію. У немовлят та дітей молодшого віку (до 5 років) проводиться оцінка рефлексів кінцівок та моніторинг ходи. Необхідно: 1. Збільшити дозу піридоксину до максимальної добової дози (100-200 мг) 2. Консультація лікаря-невролога(у разі виникненні периферичної поліневропатії 2 ст. та вище – обов'язково). 3. Призначити терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами або анальгетиками антипіретиками (ібупрофен, парацетамол) 4. Рекомендовано застосування габапентина 300 мг три рази на день, максимальна доза 3600 мг на день в три або чотири прийоми або трициклічних антидепресантів, антиконвульсантів (за призначенням лікаря невролога або психіатра).
Головний біль (Cs, Bdq)	Головні болі часте явище на початку лікування МЛС/Риф-ТБ. Вони можуть проявлятися у вигляді мігрені або кластерних болів. Головні болі, пов'язані з Cs і Bdq, зазвичай проходять самостійно. Рекомендовано: 1. Для зменшення головного болю на початку лікування прийом Cs почати з меншої дози 250-500 мг і протягом одного тижня поступово підвищувати дозування до максимальної добової дози до ваги пацієнта. 2. Для профілактики невротоксичности всі пацієнти, отримують Cs, повинні приймати піридоксин (рекомендована доза 50 мг на кожні 250 мг прийнятого Cs. 3. Призначити нестероїдні протизапальні лікарські засоби, анальгетики антипіретики (ібупрофен або парацетамол). При стійких головних болях використовувати низькі дози антидепресантів. 4. Виключити інші причини головних болів: менінгіт, інші інфекційні захворювання центральної нервової системи (ВІЛ-інфікованим пацієнтам необхідно зробити МСКТ голови і СМП з дослідженням спинномозкової рідини),

	іншу патологію. 5. При необхідності консультація лікаря-невролога.
Депресія (Cs, Lfx, Mfx, Eto (Pto), H)	У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ спостерігається висока частота поширеності тривожних і депресивних розладів, які часто пов'язані з тривалим лікуванням і факторами стресу, пов'язаними із захворюванням. Для ведення пацієнта, що страждає психічним розладом, може знадобитися індивідуальна або групова психотерапія. Застосування Cs не є абсолютно протипоказаним для пацієнтів з психічними розладами. Небажані реакції, пов'язані з прийомом Cs, у таких пацієнтів можуть бути більш поширеними, але сприятливий ефект лікування ТБ може перевершити потенційний ризик розвитку НЯ. Наявність в анамнезі депресивних розладів не є протипоказанням до застосування АМБП, але ризик розвитку депресії протягом лікування дуже високий. Якщо на початку лікування спостерігається депресія, то не слід призначати Cs. Рекомендовано: 1. Оцінити ймовірність вживання психоактивних речовин. 2.З'ясувати інші можливі причини депресії: соціально-економічні фактори і хронічні захворювання. Оцінка і моніторинг суїцидального ризику. Консультація психолога та/або лікаря психіатра-нарколога. 3. Знизити дози Cs і Eto (Pto) до 500 мг на добу і спостерігати за зникненням симптомів депресії. При відсутності позитивної динаміки - скасування зазначених АМБП
Суїцідальні думки (Cs, H, Eto (Pto))	1. Госпіталізація пацієнта для забезпечення цілодобового спостереження в стаціонарних умовах 2. Знизити дози Cs і Eto (Pto) до 500 мг на добу і спостерігати за зникненням симптомів депресії. При відсутності позитивної динаміки - скасування зазначених АМБП 3.Консультація лікаря психіатра-нарколога, психотерапевта

	4.Призначення антидепресантів.
Симптоми психічних і поведінкових розладів (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 в 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 в житті, необхідно негайно встановити 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 адекватне протисудомне лікування. При складанні ефективної схеми Cs не використовують за умови можливості вибору АМБП. 1. Скасувати прийом всіх АМБП до стабілізації стану пацієнта. Відновити 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, необхідно негайно встановити рівень креатиніну, кліренс креатиніну, електролітів сироватки, включаючи калій, натрій, кальцій, магній і хлор.

Неврит зорового нерву (E, Eto(Pto), Lzd, Cfz, H) Ступінь тяжкості: тяжкий Частота виникнення: рідко	1.Скасувати прийом АМБП, найбільш часто викликають невропатію зорового нерву E, Eto (Pto), Lzd. 2.Консультація лікаря-офтальмолога 3. Відновити лікування ТБ за погодженням з лікарем-офтальмологом. 4. Збільшити дозу піридоксину до максимальної добової дози. **Заходи обережності:** оцінка гостроти зору та кольоросприйняття відповідно до календаря моніторингу. У немовлят – динамічне спостереження за фіксальними рухами та стеженням
Металевий присмак у роті (Eto (Pto), Lfx, Mfx)	Додатковий прийом лікарських засобів для усунення відчуття металевого присмаку, гіркоти у роті не потрібно. Роз'яснити пацієнту про зникнення небажаної реакції після завершення лікування. Для полегшення неприємних відчуттів використовувати жувальну гумку або карамель
Гінекомастія ((Eto (Pto)	Гінекомастія та галакторея, що виникають на тлі прийому АМБП у чоловіків і жінок, які не пов'язані з вагітністю є зворотнім небажаним явищем. Відмінити прийом ((Eto (Pto).
Алопеція ((H, Eto (Pto))	Додатковий прийом лікарських засобів для усунення алопеції НЕ потрібно. Клінічно алопеція проявляється випаданням та/або значним витонченням волосся. Необхідно повідомити пацієнту про зворотній характер алопеції та зникнення небажаної реакції після завершення лікування. Консультація лікаря-дерматолога
Мікози ((Lfx, Mfx, Lzd, Amx/Clv, Imp, Mmp та інші антибіотики)	1. Призначити короткий курс протигрибкових препаратів для лікування кандидозу слизових оболонок, шкіри. Консультація лікаря-дерматолога при наявності інших мікозів. 2. Дослідження крові на наявність антитіл до ВІЛ. За потреби – консультація лікаря-інфекціоніста.

Дисглікемія та гіперглікемія	Пацієнти з цукровим діабетом і ТБ входять в групу ризику розвитку тяжких і середнього ступеня тяжкості небажаних явищ. Рівень глюкози в крові повинен контролюватися щодня до стабільної нормалізації значень даного показника, потім при інсулінотерапії - 4 рази на тиждень, при пероральному прийомі цукрознижувальних лікарських засобів - 2 рази на тиждень. Рекомендовано перевіряти рівень 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), ПАСК слід ретельно контролювати рівень глюкози в крові для адекватного підбору дозування інсуліну. Необхідно ретельно дотримуватись принципів лікування діабету включно з дотриманням дієти, моніторингу симптомів гіпо-та гіперглікемії та забезпеченням ретельного догляду за нижніми кінцівками. Консультація лікаря-ендокринолога за потреби

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.) (застосуваннябедаквіліну 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 двааналітичні 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 наборіданих, 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 (тобтоособи, 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.

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 «Рекомендації щодо впровадження» та примітці до таблиці 4.2.

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

[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.).

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 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 («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 можливістьпроведення 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 4.3.18 не застосовується. У випадках МЛС/Риф-ТБз 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. Хоча ізоніазид у високих дозах не входить до препаратів груп А–С 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., ізоніазиду 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 лікуванняу 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 [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 РГК або ВІЛ-інфекцією. Втрата слуху може незворотно вплинути на набуттямовлення 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).

Позалегеневий ТБ і ТБ менінгіт. Рекомендації ВООЗ щодо довгострокових схем при лікуванні МЛС-ТБ стосуються також і пацієнтів з позалегеневим захворюванням. Може виникнути потребау корекції залежно від специфіки локалізації захворювання. Лікування МЛС/Риф-ТБ-менінгіту найкраще визначати за ТМЧ штаму збудниказ урахуванням характеристик АМБП, що перетинають гематоенцефалічний бар’єр (ГЕБ).

---

[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.

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 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-негативнимТБ може знадобитись інша тривалість лікування, тому рекомендація 4.3.18 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 4.3.18 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

[56]Низька маса тіла при народженні визначалася як менша за 2500 г.

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 допомагатиме у визначенні майбутніх рекомендацій щодо лікування МЛС-ТБ при вагітності.

Коментар Робочої Групи:

Жінкам репродуктивного віку, які отримують АМБТ з приводу ТБ, особливо ЛС-ТБ, необхідно надавати рекомендації щодо планування вагітності із використанням бар'єрних або інших засобів контрацепції. Вагітність та/або грудне вигодовування не є протипоказанням для лікування ТБ/ЛС-ТБ.

У вагітних та породіль лікування чутливого до АМБП ТБ призначається за стандартизованою 6-місячною схемою 2HRZE/4HR; лікування ЛС-ТБ призначається згідно з Розділом 5 цієї Настанови. Лікування ТБ/ЛС-ТБ у вагітних починають відразу після встановлення діагнозу. За умови задовільного стану пацієнтки і відсутності клінічних ознак прогресування ТБ лікування ЛС-ТБ може бути відтерміноване до другого триместру вагітності. Рішення про відтермінування лікування приймається лікарським консиліумом спільно з лікарем акушером-гінекологом та пацієнткою. Застосування ін'єкційних препаратів (Am) в схемі лікування вагітних протипоказано через ототоксичний вплив на плід. Застосування Eto (Pto), PAS не рекомендовано через ризик розвитку небажаних реакцій (нудота, блювання) та потенційний тератогенний ефект на плід.

Всім вагітним пацієнткам під час лікування ТБ/ЛС-ТБ призначається піридоксин у профілактичному дозуванні.

Повне роз'єднання матері і дитини не вимагається за умови, якщо мати отримує ефективне лікування (щонайменше 2-3 тижні з моменту призначення ефективної схеми АМБТ, що підтверджується даними гТМЧ/фТМЧ МБТ), прихильна до нього і дотримується правил інфекційного контролю (носіння хірургічної маски при догляді за дитиною; нічний сон в різних приміщеннях). Своєчасна і ефективна схема АМБТ із включенням не менше 4 ефективних АМБП 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 4.3.18 не застосовується, а тривалість лікування визначається рекомендаціями щодо загальної тривалості та періоду після культуральної конверсії (тобто рекомендації 4.3.17 та 4.3.18). 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 4.3.18.

Рекомендації щодо впровадження

Нові рекомендації свідчать про істотні зміни у попередніх підходах до лікування МЛС/Риф-ТБ. Повномасштабна реалізація лікування МЛС-ТБу 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].

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

[57]Це середній період напіввиведення бедаквіліну та метаболіту M2; більш тривала фаза виведення, ймовірно, свідчить про повільне виведення бедаквіліну та M2 з периферичних тканин.

пацієнтів з негативним результатом GenoType MTBDR*sl*, особливо у популяціях з високоюймовірністю 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 перевагиє 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 B (за винятком випадків, коли і клофазимін, і циклосерин/теризидон вже включено), або з групи C. Вибір препарату з групи C визначається порядком ранжування препаратів та індивідуальними характеристиками пацієнта й місцевими умовами. В окремих ситуаціях може бути доцільним починати з п'яти 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 A та B).

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

---

[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.

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 періоду після визначення культуральної конверсії. Щодо загальної тривалості лікування пацієнтів із негативними результатами бактеріологічного дослідження та пацієнтів з більшістю форм позалегеневого ТБ застосовують лише рекомендацію 4.3.18.

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.

[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).

Коментар Робочої Групи:

Нижче наведено узагальнений алгоритм призначення індивідуалізованого режиму лікування МЛС-ТБ у найбільш поширених ситуаціях, 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 групиА	Залишилос ь 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)+/-E18 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 абоE) За наявності підозри щодо стійкості до Z або E, замінитина 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, замінитина 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.. 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, РГК; 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 глобальнихстратегій 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	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	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 гостротизору або сприйняття кольору.
Оцінювання гостроти слуху, зокрема за допомогою скринінгової Аудіометрії	+	–	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	Для індивідуалізованих схем, що містять ін'єкційні АМБП протягомІФ (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 (рекомендований ВООЗ тест AUDIT)	+	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	Необхідність та кратність повторного скринінгу визначається індивідуально

	До початку	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
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 неменше 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	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/абоін'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	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) місяцізастосування 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, формуликрові, 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	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 клітинCD4 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.
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	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) таPAS – 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-якогоз 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	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.18.2та/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.													

4.4. Лікування МЛС-ТБ з додатковою резистентністю до фторхінолонів за схемою, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL)

Рекомендація

4.4.1. 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, якіраніше 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.* «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, кільки 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 «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 IIIз однією групою, в якому оцінювали безпечність, ефективність, переносимістьта 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 4.1).

Вставка 4.1. 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. РГК (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 «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 РГК 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, якіздебільшого ґрунтувалися на визначеннях ВООЗ[63], у групі порівняння (тобтоз 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 непроводили). 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 застосуваннямлікарських 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 данихз використанням визначених критеріїв GRADEpro якість доказових данихбуло 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.

[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 ТБ» 2013 р. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1).

Цілі дослідження щодо економічної ефективності були подвійними:

- оцінити економічну ефективність при застосуванні нової схеми (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-ТБу 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 пацієнтіву 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 пацієнтівз 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). 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 таТБ, 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 ізнепереносимістю 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 меншийфінансовий 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 використовувалив 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 длярекомендацій 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 бувдоступний 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 BPaLу 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.* «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 ТБ 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],

[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.

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 попередити, що при проведенні досліджень на тваринах було відзначено репродуктивну токсичність, а потенційний вплив щодо чоловічої фертильностіна 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 лікуванняв 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 4.

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).

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.

[67]Протокол дослідження Nix-TB доступний за посиланням: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799.

[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.

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 600 мг/добу із подальшим зниженням до 300 мг/добу або тимчасовимприпиненням застосування лінезоліду було дозволено протягом наступних 35 днів за виникнення будь-яких відомих побічних реакцій внаслідок прийомулінезоліду (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 ТБ 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:

Робоча Група звертає увагу на Швидке повідомлення ВООЗ від травня 2022 року щодо ключових змін в лікуванні ЛС-ТБ. Ці оновлення включають більш короткі нові 6-місячні повністю пероральні схеми лікування Риф/МЛС-ТБ та пре-ШЛС/ШЛС-ТБ, а також альтернативний 9 -місячний повністю пероральний режим лікування МЛС-ТБ. Швидке повідомлення ВООЗ випущено до випуску оновленої настанови ВООЗ, що очікується пізніше у 2022 році, для інформування національних ТБ програм та інших зацікавлених сторін про ключові зміни в лікуванні ЛС-ТБ, а також для забезпечення швидкого переходу та планування на рівні країни.

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2

До виходу оновленої настанови ВООЗ з ЛС-ТБ режим BPaL в Україні буде впроваджуватись в умовах операційного дослідження.

4.5. Моніторинг відповіді пацієнта на лікування МЛС-ТБ з використанням культурального дослідження

Рекомендація

4.5.1 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 часдіагностики ТБ. Проте виконання культуральних досліджень потребує значноїлогістики та оснащених належним чином лабораторій для обмеження ризику перехресного забруднення, забезпечення належного росту бактерій та відповідності іншим стандартам якості. Крім вимог щодо ресурсів, проведеннякультурального 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 молекулярнихтехнік 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.* «Рекомендації щодо впровадження» і таблицю 4.5). 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.

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 4.5). 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 4.5. Приблизні співвідношення шансів (95% ДІ) неефективностілікування 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 Республіка, 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 РІСО 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 можебути 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 кількістькультуральних 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.					

4.6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, що отримують

Рекомендація

4.6.1 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)

антимікобактеріальне лікування за схемами другого ряду

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]?

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, підтриманнябезрецидивного 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 показниксмертності, коли АРТ не надається, особливо у пацієнтів з вираженою імуносупресією (кількість клітин CD4<50 клітин/мм^3).

[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-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.

Для оцінювання результатів лікування пацієнтів було переглянуто доказові дані 10 досліджень із спільним застосуванням АМБП другого ряду таантиретровірусних 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.

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/мм3), із захворюванням 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 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 25.07.2013 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.

4.7. Хірургічне втручання у пацієнтів з МЛС-ТБ

Рекомендація

4.7.1. 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.

[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).

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 післяотримання 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 аналізуІДП дорослих, в жодного пацієнта з коінфекцією ВІЛ не проводили резекцію легені. Таким чином, було не можливо провести оцінювання ефекту 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.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 4: ЛІКУВАННЯ. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ (2020)

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: XpertMTB/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 usefor 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 HealthOrganization; 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/2019/212862Orig1s000TOC. 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.

100El 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.

101Leimane 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.

102Migliori 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.

103Palmero 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.

104Shean 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.

105Varma 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).

106Jamal 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.

107Antiretroviral 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).

108Abdool 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.

109Havlir 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).

110Blanc 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).

111Fox 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.

112Harris RC, Khan MS, Martin L J, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcomeof 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).

113Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. Lancet. 1995;345(8964):1545-8.

114Kamolratanakul 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.

115MacIntyre 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.

116Tuberculosis 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.

117Walley 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.

118Zwarenstein 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.

119Zwarenstein 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.

120Tandon 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.

121Akkslip 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.

122Balasubramanian 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.

123Mathema 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.

124Ormerod L, Horsfield N, Green R. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(8):662-5.

125Tsuchida K, Koyanagi H. Outcome of directly observed therapy for tuberculosis in Yokohama City, Japan. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(8):730-4.

126Nirupa 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.

127Daniel OJ. Pre-and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teachiing hospital experience. Trop Doct. 2006;36(3):163-5.

128Okanurak 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.

129Abassi 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.

130Siemion-Szcześniak I, Kuś J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. Adv Respir Med. 2009;77(1):11-22.

131Caylà 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.

132Zvavamwe 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.

133Xu 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.

134Abuaku 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.

135Ershova 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.

136Weis 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.

137Bashar 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.

138Olle-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.

139Pungrassami 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.

140Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared withself-administered therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(5):561-6.

141Cavalcante 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.

142Radilla-Chávez P, Laniado-Laborín R. Results of directly observed treatment for tuberculosis in Ensenada, Mexico: not all DOTS programs are createdequally. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(3):289-92.

143Anuwatnonthakate 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.

144Kapella 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.

145Ong'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.

146Das 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.

147Alwood 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.

148Alvarez-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).

149Juan 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.

150Caylà 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.

151Balasubramanian 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.

152Colvin 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.

153Singh 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.

154Kingkaew 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.

155Tripathy 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.

156Wilkinson 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.

157Lwilla 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.

158Wandwalo 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.

159Wright 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.

160Newell 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.

161Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim J Y. Tuberculosis, poverty, and" compliance": lessons from rural Haiti. Semin Respir Infect. 1991;6(4):254-60.

162Soares 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.

163Jasmer 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.

164Yassin 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.

165Chan 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.

166Gärden 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.

167Davidson 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.

168Puchalski 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).

169Datiko 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.

170Clark 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.

171Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. Respiration. 2005;72(4):375-80.

172Liefooghe 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.

173Baral 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).

174Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. BMJ. 2009;339(b4248).

175Lutge 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).

176Jahnavi 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.

177Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(6):CD006086.

178Álvarez 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.

179Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through "TB clubs" in rural North Ethiopia. Soc Sci Med. 2003;56(10):2009-18.

180Dick 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.

181Banerjee 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.

182Becx-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.

183Dobler 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.

184Dudley 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.

185Maciel 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.

186Miti S, Mfungwe V, Reijer P, Maher D. Integration of tuberculosis treatment ina community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(9):S92–S8.

187Moalosi 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.

188Niazi 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.

189Wares 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.

190Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS

execution – a study from New Delhi. Indian J Tuberc. 2003;50:143-50.

191Kironde 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.

192van 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.

193Manders AJE, Banerjee A, Van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FML. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A studyon adherence during the intensive phase. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(9):838-42.

194Akhtar 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.

195Chuck 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.

196Wade 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).

197Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. J Med Assoc Thai. 2013;96(3):365-73.

198Morisky 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.

199Drabo 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, HaneF, 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.

200Hsieh 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.

201Atkins 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.

202Iribarren 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.

203Krishnaswami 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.

204Kunawararak 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.

205Mohan 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.

206Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. Indian J Tuberc. 1993;40:185-90.

207Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. Med Care. 1994;32(4):380-9.

208Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(4):313-9.

209Liu 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.

210Bronner 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.

211Snidal 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.

212Thomson 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.

213Al-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.

214Broomhead 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.

215Ngamvithayapong-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.

216Zou 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.

217Lu 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.

218Wei 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.

219Cantalice 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.

220Sripad 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.

221Tsai 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.

222Bock 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.

223Safdar 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.

224Shin 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.

225Floyd 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.

226Suárez 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.

227Tupasi 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.

228Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. PharmacoEconomics. 2012;30(1):63-80.

229End 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).

230Cox 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.

231Gler 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.

232Loveday 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.

233Musa 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.

234Sinanovic 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.

235Narita 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.

236Ho 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.

237Efficacy 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 5. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПІДТРИМКИ ПАЦІЄНТІВ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 4 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ЛІКУВАННЯ. ДОГЛЯД ТА ПІДТРИМКА ПРИ ТБ (2022).

5.1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ

Рекомендації

5.1.1 Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, слід надавати медичну освіту й консультування щодо захворювання та підвищення прихильності до лікування *(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).*

5.1.2 Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, можна запропонувати комплекс втручань щодо сприяння прихильності до лікування в поєднанні з вибором моделі лікування, яка їм найбільше підходить *(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних).*

5.1.3 Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, або медпрацівникам можна запропонувати одне або кілька зі вказаних нижче втручань щодо сприяння прихильності до лікування, які доповнюють, але не виключають один одного:

а) спілкування з пацієнтом, зокрема за допомогою СМС, телефонних (голосових) дзвінків або відвідування вдома та/або застосування цифрових відстежувачів приймання препаратів (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*;

б) матеріальну підтримку пацієнта *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних);*

в) психологічну підтримку пацієнта *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*;

г) навчання персоналу *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних).*

5.1.4 Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, можна запропонувати такі варіанти його організації*:*

a) підтримка лікування в громаді або вдома, якій слід надавати перевагу перед лікуванням у медичному закладі або неконтрольованим лікуванням *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних).*

b) підтримка лікування, яку надають навчені неспеціалісти або медпрацівники, якій слід надавати перевагу перед підтримкою, яку надають члени сім'ї, або неконтрольованим лікуванням *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).*

с) особисту підтримку лікування може замінити лікування

під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку за доступності для медпрацівників та пацієнтів *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

Обґрунтування та доказові дані

Підтримка лікування

Терміном «підтримка лікування» в цьому документі описується підхід, спрямований на підтримку пацієнтів, які приймають прописані дози протитуберкульозних препаратів, щоб сформувати в них прихильність до лікування й максимізувати його ефективність. Підтримку лікування слід надавати в контексті пацієнт-орієнтованої медичної допомоги, і вона має ґрунтуватися на потребах, прийнятності й перевагах окремого пацієнта. Вона охоплює аспекти підтримки, мотивації та розуміння пацієнтів без примусу. Історично цю групу втручань було позначено як «лікування під безпосереднім наглядом» (DOT). Однак через потребу підкреслити необхідність підтримки людей у дотриманні лікування, як радять рекомендації ВООЗ з питань етики щодо ТБ, видані у 2010 та 2017 роках, цю застарілу термінологію замінили на «підтримку лікування» у всьому цьому документі з метою узгодження мови із суттю рекомендації настанови ВООЗ з питань етики щодо ТБ.

У систематичному огляді, на якому ґрунтувалися рекомендації щодо прихильності до лікування, «підтримувача лікування» визначали як будь-яку особу, яка наглядає за пацієнтом, який приймає препарати в режимі реального часу. Особа, яка здійснює підтримку лікування ТБ, не обов'язково повинна бути медпрацівником, а може бути другом, родичем або неспеціалістом, який виконує функцію підтримувача лікування.

Підтримку лікування також можна здійснювати за допомогою відеознімання в режимі реального часу та відеозапису, який називають лікуванням за підтримки відеозв'язку.

Визначення прихильності варіювалися в різних дослідженнях. Однак загалом прихильність визначали як застосування > 90 % препаратів в умовах безпосереднього спостереження іншою людиною.

Систематичний огляд, проведений для підтримки цієї настанови, ґрунтувався на синтезі даних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та обсерваційних досліджень, при цьому перевагу надавали результатам РКД. Результати підтримки лікування зі спостереженням порівнювали з результатами самостійного лікування, яке надавалося відповідно до стандартної практики лікування ТБ й без будь-якої додаткової підтримки. Підтримувати лікування може медпрацівник, член сім'ї чи громади, а надавати цю підтримку можуть удома, у громаді пацієнта або в клініці. Підтримку лікування зазвичай проводили щодня. За обмеженості або недоступності даних рандомізованих контрольованих досліджень, вивчали дані обсерваційних досліджень і представляли їхні результати. Однак інтерпретація зв'язків потребує

обережності через обмеження обсерваційних даних, коли зв'язки зазнають впливу різних факторів. У неконтрольованих обсерваційних дослідженнях, наприклад, пацієнтам із серйознішим захворюванням або вищим ризиком неприхильності, імовірно, призначать підтримку лікування, на відміну від пацієнтів з менш серйозним захворюванням, або, менш імовірно, тим, що не відповідають вимогам. Те саме може стосуватися вибору місця підтримки лікування, надавача підтримки, або інших втручань у когортних дослідженнях.

Якщо порівнювати підтримку лікування із самостійним лікуванням, пацієнти, що отримували підтримку лікування, мали кращі показники успішності лікування, прихильності й конверсії мокротиння на 2-му місяці; а також мали дещо менші показники втрати для подальшого спостереження та набутої медикаментозної резистентності. Однак у пацієнтів, що отримували підтримку лікування, спостерігався дещо вищий показник рецидиву. ГРН вважала, що загалом доказові дані непослідовно демонстрували очевидні переваги лише підтримки лікування над самостійним лікуванням або навпаки. Однак доказові дані свідчать про те, що деякі підгрупи пацієнтів (наприклад, пацієнти з ТБ, що живуть із ВІЛ) з факторами, що впливають на прихильність до лікування, найімовірніше, отримають більше користі від підтримки лікування, ніж інші пацієнти; або що конкретні типи надання підтримки лікування (наприклад, місця підтримки лікування або надавачі підтримки), імовірно, працюватимуть краще, ніж інші. Доказові дані також показали, що коли пацієнти отримували втручання для формування прихильності до лікування (наприклад, різні комбінації навчання пацієнтів, навчання персоналу, матеріальну підтримку, психологічну підтримку, спілкування з пацієнтом, зокрема за допомогою СМС, телефонних (голосових) дзвінків або відвідування вдома та/або контроль за прийомом препаратів за допомогою цифрових технологій) спільно з підтримкою лікування або без, результати лікування були значно ліпшими, як порівняти з підтримкою лікування або лише самостійного лікування (див. нижче).

У ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ були доступні лише когортні дослідження для вивчення підтримки лікування, і багато із цих досліджень проводили ще в часи до появи антиретровірусної терапії (АРТ) перед або невдовзі після застосування цього лікування для ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ. Як було сказано вище, підтримку лікування могли проводити різні люди в різних умовах, вдома або в лікувальних закладах, а в деяких випадках, під час початкової інтенсивної фази лікування, його проводили на базі лікарні. У кількох дослідженнях забезпечували стимули або надавали підтримку лікування лише особам, що мали більший ризик втрати для подальшого спостереження. ВІЛ-позитивні пацієнти з ТБ на самостійному лікуванні мали нижчі показники успішності лікування, завершення лікування й вилікування; вони також мали вищі показники смертності, невдачі лікування та втрати для подальшого спостереження. Доказові дані показали, що ВІЛ-позитивні пацієнти з ТБ, як підгрупа, отримують більше користі від підтримки лікування, ніж звичайні пацієнти з ТБ, і що самостійне лікування без підтримки недоцільне для ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ. Причинами такої переваги можуть бути вища частота взаємодії лікарських

засобів і більш тяжких випадків захворювання в цій когорті.

У систематичному огляді також досліджували підтримку лікування та самостійного лікування у пацієнтів із ЛС-ТБ. Однак, у когортному дослідженні були дуже обмежені дані. У пацієнтів із ЛС-ТБ на самостійному лікуванні були вищі показники смертності й недостатньої прихильності та нижчі показники завершення лікування, у порівнянні з пацієнтами, що отримували підтримку лікування, хоча різниця не була значущою.

Надавачі підтримки

Для вивчення ефективності надавачів підтримки були доступні рандомізовані контрольовані дослідження та обсерваційні дослідження. Надавачів послуг групували як медпрацівників, неспеціалістів і членів сім'ї. Група медпрацівників була різноманітною та охоплювала персонал, який працює на різних рівнях систем охорони здоров'я та має спеціальну освіту. Медпрацівники могли бути медсестрами, лікарями або кваліфікованим медперсоналом громади. Неспеціалісти також різнилися й охоплювали вчителів, громадських волонтерів або традиційних цілителів. Підтримка лікування від неспеціалістів мала вищі показники успішності лікування та вилікування та дещо нижчий показник утрати для подальшого спостереження, як порівняти із самостійним лікуванням. Однак в одному когортному дослідженні спостерігався вищий показник завершення лікування в разі самостійного лікування, як порівняти з підтримкою лікування неспеціалістами. Пацієнти, які отримували підтримку лікування від члена сім'ї, мали вищі показники успішності лікування й менші показники втрати для подальшого спостереження у порівнянні зі самостійним лікуванням. Коли підтримку лікування, надану медпрацівником, порівнювали із самостійним лікуванням, то підтримка від медпрацівника демонструвала вищі показники вилікування та прихильності, а також нижчі показники рецидиву й набуття медикаментозної резистентності. Однак у когортних дослідженнях за самостійного лікування спостерігався вищий показник завершення лікування, відносно когорти, де підтримку здійснювали медпрацівники.

Також було вивчено вплив на результати різних типів надавачів послуг. Порівнювали підтримку лікування, надавану медпрацівниками, і підтримку лікування, яку надавали неспеціалісти. У літературі були доступні лише обсерваційні дослідження. Істотних відмінностей не спостерігалося, хоча дещо вищі показники успішності — і нижчі показники смертності, невдачі й утрати для подальшого спостереження — спостерігалися серед пацієнтів, які отримували підтримку лікування від неспеціаліста, як порівняти з підтримкою від медпрацівника.

Коли надання підтримки лікування членом сім'ї порівнювали з наданням

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 ТБ, на первинному рівні медичної допомоги».

підтримки медпрацівником, спостерігалися вищі показники смертності, утрати для подальшого спостереження й неефективного лікування, а також нижчі показники успішного лікування, вилікування та прихильності до лікування серед пацієнтів, яким підтримку лікування надавав член сім'ї. Тому, хоча підтримка лікування медпрацівником, навченим неспеціалістом і членом сім 'ї показала переваги над самостійним лікуванням, надання підтримки навченими неспеціалістами й медпрацівниками є переважним варіантом підтримки лікування, при цьому найменш бажаним є надання підтримки членом сім'ї.

Місце надання підтримки

Рандомізовані контрольовані дослідження та обсерваційні дослідження вивчали, як місце надання підтримки лікування впливало на результат лікування. Локації розділили на ті, де підтримували лікування на базі громади чи дому, і ті, де підтримували лікування на базі ЗОЗ. Підтримку лікування на базі громади чи дому визначали як підтримку лікування, яку надавали в громаді, близькій до дому чи робочого місця пацієнта. Загалом, підтримку лікування на базі громади чи дому надавали близько до пацієнтів. Підтримку лікування на базі ЗОЗ визначали як підтримку лікування, яку надавали в медичному центрі, клініці або лікарні, хоча існували деякі випадки підтримки лікування на базі громади або дому, яку надавали медпрацівники. За підтримки лікування на базі громади чи дому спостерігалися вищі показники успішності лікування, вилікування, завершення лікування та 2-місячної конверсії мокротиння. Підтримка лікування на базі громади чи дому також демонструвала нижчі показники смертності й несприятливих результатів у порівнянні з підтримкою лікування на базі ЗОЗ.

При порівнянні лікування на базі громади/дому або на базі ЗОЗ й самостійного лікування в результатах рандомізованих контрольованих досліджень істотних відмінностей не було. Однак когортні дослідження показали, що підтримка лікування на базі громади/дому продемонструвала вищі показники успішності та прихильності до лікування й нижчий показник утрати для подальшого спостереження ніж самостійне лікування.

Обсерваційні дані за результатами когортних досліджень також показали нижчі показники завершення лікування й дещо вищі показники неефективності та втрати для подальшого спостереження за підтримки лікування на базі ЗОЗ, у порівнянні з самостійним лікуванням.

Отже, підтримка лікування на базі громади або дому є більш рекомендованим варіантом, ніж підтримка лікування на базі ЗОЗ й самостійне лікування.

Тож поєднання доказових даних щодо надавачів підтримки і місця надання підтримки лікування, свідчить про перевагу підтримки лікування вдома або в громаді, яку надає медпрацівник або навчений неспеціаліст. Підтримка лікування, яку надають у медичному закладі або яку надає член сім'ї, і лікування без підтримки не є рекомендованими варіантами.

Підтримка за допомогою відеозв'язку.

Стосовно підтримки за допомогою відеозв'язку у країнах з високим рівнем доходу проводили лише два когортні дослідження, а щодо країн з низьким і середнім рівнями доходу взагалі немає даних. Ці дослідження порівнювали особисту підтримку лікування з підтримкою за допомогою відеозв'язку, проведеного у режимі реального часу. Пацієнти, яким надавали підтримку за допомогою відеозв'язку, не мали статистично значущої різниці в завершенні лікування та смертності, як порівняти з пацієнтами, які отримували особисту підтримку лікування.

Хоча існує певне занепокоєння щодо непрямості доказів для підтримки за допомогою відеозв'язку, враховуючи, що дослідження проводили в країнах з високим рівнем доходу й існує невизначеність доказових даних щодо використання підтримки за допомогою відеозв'язку, результати двох когортних досліджень показали, що особиста підтримка лікування не була кращою, ніж підтримка за допомогою відеозв'язку. Підтримка лікування — це стандарт догляду, до якого прагне багато програм, навіть якщо на практиці їм доводиться рекомендувати багатьом пацієнтам самостійне лікування через брак ресурсів. Перевага використання підтримки за допомогою відеозв'язку — її потенціал контролю за прихильністю до лікування з відстані, навіть коли пацієнти подорожують і не можуть відвідувати надавача послуг, який здійснює підтримку лікування. Підтримка за допомогою відеозв'язку є також гнучкішою щодо розкладу людей, пропонуючи віртуальне спостереження в будь-який час дня. Це може допомогти досягти кращого рівня взаємодії пацієнтів за набагато менших витрат і менших незручностей, як порівняти з особистою підтримкою лікування. Підтримку за допомогою відеозв'язку можна використовувати додатково або взаємозамінно з особистою підтримкою лікування або іншими варіантами ведення лікування. Зокрема, не очікується, що пацієнт отримуватиме підтримку за допомогою відеозв'язку як єдиний варіант спостереження протягом усього періоду лікування.

Крім того, технологія, необхідна для підтримки за допомогою відеозв'язку (широкосмуговий доступ до Інтернету й смартфонів), стає дедалі доступнішою в умовах обмежених ресурсів. Ба більше, активно формуються варіанти надання підтримки за допомогою відеозв'язку (наприклад, розширена можливість спілкування в режимі реального часу додатково до записаного відео), і тому найближчими роками, імовірно, розвиватимуться доказові дані й найкращі практики, особливо через РКД. Переваги підтримки за допомогою відеозв'язку можуть стати очевиднішими, оскільки програми можуть вибирати такі його форми, які найкраще відповідають їхнім потребам. Фактично, підтримка за допомогою відеозв'язку може бути особливо корисною для зменження тягаря на систему охорони здоров'я в країнах з низьким і середнім рівнями доходу.

Пакет комплексних втручань з формування прихильності до лікування

Як рандомізовані контрольовані дослідження, так і обсерваційні дослідження вивчали ефекти комбінованого втручання в прихильність до лікування. Коли пацієнтів, які отримували комбіновані втручання щодо сприяння прихильності до лікування разом з підтримкою лікування або самостійне лікування, порівнювали з тими, хто отримував один вид підтримки лікування або лікувався самостійно, у пацієнтів, які отримували комбіновані втручання щодо сприяння прихильності до лікування, були вищі показники успішності лікування, завершення лікування, вилікування та прихильності, а також нижчі показники смертності й утрати для подальшого спостереження. Види втручань щодо сприяння прихильності були різноманітними (Таблиця 5.1). Вони охоплювали різні комбінації навчання пацієнтів, навчання персоналу, матеріальної підтримки (наприклад, харчування, фінансові стимули, компенсація транспортних витрат, бонуси за досягнення цілей лікування), психологічної підтримки й консультування. До втручань щодо сприяння прихильності до лікування також входили такі види спостереження, як-от спілкування з пацієнтом, зокрема за допомогою СМС, телефонних (голосових) дзвінків або відвідування вдома та/або контроль за прийомом препаратів за допомогою цифрових технологій. Втручання слід вибирати на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів постачальника послуг та умов здійснення.

Таблиця 5.1. Заходи з формування прихильності до лікування

Втручання щодо підвищення прихильності	**Опис**
Навчання пацієнтів	Інформування з питань здоров'я й консультування.
Навчання персоналу	Навчання, графік або візуальні нагадування, навчальні інструменти й настільні посібники для прийняття рішень і нагадувань.
Матеріальна підтримка	Продовольча або фінансова підтримка, наприклад, харчування, кошики з їжею, харчові добавки, ваучери на харчування, транспортні субсидії, допомога на проживання, житлові заохочення або фінансовий бонус. Ця підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їхніх доглядальників на доступ до медичних послуг і може зменшити наслідки втрати доходу, пов'язані із захворюванням.
Психологічна підтримка	Сеанси консультування або підтримка «рівний-рівному»
Перевірка	Спілкування з пацієнтом, включно з відвідуванням вдома або через мобільний зв'язок, як-от СМС або телефонний (голосовий) дзвінок.
Цифровий відстежувач приймання препаратів	Цифровий відстежувач приймання препаратів — це пристрій, який може вимірювати час між відкриттями таблетниці. Контролер приймання препаратів може мати звукові нагадування або надсилати СМС, щоб нагадувати пацієнту приймати препарати, а також записувати, коли відкриється таблетниця.

Відстеження та застосування цифрових технологій окрім підтримки за допомогою відео

До рандомізованих контрольованих досліджень та обсерваційних досліджень було включено різні види відстеження. Ці втручання можуть охоплювати СМС, телефонні дзвінки або автоматичні телефонні нагадування. Пацієнти, які пропустили зустрічі або не змогли зібрати препарати, отримували нагадування або їх вдома відвідували надавачі послуг. Щоб допомогти медпрацівникам відстежувати пацієнтів, також використовували контролери приймання препаратів або комп'ютерні системи в клініці. Контролери приймання препаратів можуть вимірювати час між відкриттями таблетниці, здійснювати звукові нагадування, записувати, коли відкривається таблетниця, або надсилати СМС-нагадування для приймання препаратів.

Завдяки відстежувачам (або через домашні відвідування, або через мобільний зв'язок (СМС або телефонний дзвінок)) було досягнуто вищих показників успішності лікування, прихильності до лікування й конверсії мокротиння через 2 місяці, а також нижчих показників смертності, утрати для подальшого спостереження та набуття медикаментозної резистентності.

Коли окремо вивчали втручання за допомогою мобільного телефону (СМС або телефонний дзвінок), спостерігалися вищі показники успішності лікування, вилікування й конверсії мокротиння через 2 місяці, а також нижчі показники неефективності лікування, утрати для подальшого спостереження, поганої прихильності й несприятливих результатів з мобільними нагадуваннями на відміну від відсутності втручань.

Цифрові відстежувачі приймання препаратів демонстрували кращі показники прихильності й більш сприятливі результати, а комбіноване втручання СМС і контролерів приймання препаратів також показало кращу прихильність на відміну від відсутності втручань.
Слід зазначити, що для всіх цифрових медичних втручань була доступна лише невелика кількість досліджень. Було лише одне невелике РКД, на якому ґрунтуються ці дані. З усіма цифровими втручаннями й відстежувачами, включно з підтримкою за допомогою відео, важливо зберегти підтримку пацієнтів і здатність останніх взаємодіяти з медпрацівниками. Насправді ці цифрові втручання слід розглядати як інструменти для забезпечення кращої комунікації з медпрацівником, а не як заміну інших втручань щодо сприяння прихильності. На практиці очікується, що СМС, телефонні дзвінки і відео-підтримка можуть заміняти особисту підтримку лікування протягом певних періодів часу, а не протягом усього строку лікування, і що вони сприяють запровадженню пацієнт-орієнтованих підходів до підтримки пацієнта.

Втручання за допомогою мобільних телефонів, відстежувачів і відео-підтримки також можуть збільшити рівність у сфері охорони здоров'я, якщо зменшиться потреба відвідувати клініку чи помешкання пацієнта. Однак здатність пацієнтів брати участь у цих програмах залежить від того, чи проживають вони в районі з хорошою 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

Ефекти матеріальної підтримки досліджували за допомогою як РКД, так і обсерваційних досліджень. Втручання охоплювали надання їжі з підтримкою лікування зі спостереженням, щомісячні ваучери на їжу, кошики з їжею, харчові добавки й вітаміни. Продовольча підтримка пацієнтів із ТБ і членів їхніх сімей — важливий стимул, а також вона допомагає захистити пацієнтів від катастрофічних витрат, пов'язаних із ТБ. Їжа може бути стимулом, але може також біологічно поліпшити результати лікування завдяки зменшенню недоїдання та подальшому поліпшенню імунної функції. Іншою матеріальною підтримкою може бути фінансова підтримка у вигляді фінансових стимулів, транспортних субсидій, допомоги на проживання, житлових стимулів або фінансових бонусів після досягнення цілей лікування.

У пацієнтів, які отримували матеріальну підтримку, були вищі показники успішності лікування, його завершення й конверсії мокротиння та нижчі показники неефективності лікування й утрати для подальшого спостереження як порівняти з пацієнтами, які не отримували матеріальної підтримки. Слід зазначити, що всі ці дослідження проходили в країнах з низьким і середнім рівнями доходу, тому, імовірно, ці стимули були дуже важливі для пацієнтів у таких умовах. Однак матеріальна підтримка мала б важливою для пацієнтів із ТБ навіть у країнах з високим рівнем доходу, особливо в країнах, які не мають належної системи соціального забезпечення, оскільки ТБ є захворюванням бідних.

Дослідження в цьому огляді показали, що матеріальну підтримку зазвичай надають найвразливішим групам, тож, імовірно, у результаті цього втручання поліпшилася рівність у сфері охорони здоров'я. Однак, якщо ці стимули не застосовувати належним чином, розбіжності в стані здоров'я можуть збільшитися. Розподіл матеріальної підтримки, імовірно, залежатиме від контексту країни й може мати різний вплив всередині та між країнами.

Навчання пацієнтів або освітнє консультування

Аналіз користі від навчання пацієнтів охоплював РКД та обсерваційні дослідження. Пацієнти, які пройшли навчання або освітнє консультування, мали кращі показники успішності лікування, завершення лікування, вилікування та прихильності до лікування, а також нижчі показники втрати для подальшого спостереження. Слід зазначити, що в цьому разі «консультування» стосується освітніх, а не психологічних консультацій. Навчання пацієнтів здійснюватися в письмовій або усній формі. Навчання може бути одноразовим після завершення інтенсивної фази терапії або під час кожного відвідування лікарні для подальшого спостереження. На освітній сесії можуть бути присутні

лише медпрацівник і пацієнт, а може бути й соціальна мережа пацієнта та члени його сім'ї. Важливо, щоб навчання й консультування здійснювалися у культурно прийнятній формі. Крім того, певні маргіналізовані популяції можуть потребувати спеціальних освітніх методів.

Навчання персоналу

Навчання персоналу може охоплювати навчання за принципом «рівний-рівному», наочні посібники, які допомагають ініціювати розмови з пацієнтами, інші інструменти, що допомагають у прийнятті рішень і забезпечують нагадування, та навчання працівників лабораторій. Це втручання досліджували як у РКД, так і в обсерваційних дослідженнях. Навчання персоналу супроводжувалося вищими показниками успішності лікування й дещо нижчими показниками смертності та втрати для подальшого спостереження. У разі кращого навчання персоналу лікування пацієнтів, імовірно, теж поліпшиться. Будь-які упередження, які медпрацівники можуть мати щодо пацієнтів, зменшаться, оскільки медпрацівники краще розумітимуть захворювання на ТБ і його лікування.

Психологічна підтримка

Психологічна підтримка була різноманітною й могла охоплювати групи самодопомоги, консультування щодо припинення вживання алкоголю та спільноти пацієнтів з ТБ. Пацієнти, які мали доступ до психологічної підтримки, мали вищі показники завершення лікування й вилікування, а також нижчі показники неефективності лікування та втрати для подальшого спостереження. Однак ГРН висловила занепокоєння стосовно викривлень у цих дослідженнях через тяжкість захворювання в групах, які отримували підтримку. Крім того, розподіл пацієнтів у групи підтримки не завжди був рандомізованим.

Розглядаючи ці дані, слід також зазначити, що види психологічної підтримки є дуже різноманітними й можуть бути недостатньо представлені в цьому огляді. Для досягнення максимальної рівності у сфері охорони здоров'я психологічна підтримка повинна бути спрямована на найбільш маргіналізовану популяцію.

Міркування щодо підгруп

Попри те, що оглянуті дані не дають змоги зробити висновки про переваги підтримки лікування над самостійним лікуванням або навпаки в пацієнтів із ТБ, в аналізі підгрупи пацієнтів із ТБ, що живуть із ВІЛ, підтримка лікування продемонструвала явну користь із значно поліпшеними результатами лікування. Цілком імовірно, що підтримка лікування може бути корисною не для всіх пацієнтів, але може мати більше переваг у певних підгрупах пацієнтів із ТБ. Окрім ВІЛ, інші фактори чи групи пацієнтів, які мали більшу чи меншу ймовірність прихильності до лікування й тому потребують підтримки лікування, не входили в межі систематичного огляду.

Міркування щодо впровадження

Втручання щодо сприяння прихильності до лікування

Оскільки самої підтримки лікування, мабуть, не буде достатньо для забезпечення хороших результатів лікування ТБ, необхідно забезпечити додаткові втручання щодо сприяння прихильності до лікування. Всім пацієнтам, що отримують лікування ТБ, слід пройти навчання. Пацієнтам також слід запропонувати комплекс інших втручань щодо прихильності до лікування на основі оцінки потреб окремих пацієнтів, доступних ресурсів та умов реалізації.

Що стосується телефонних або відеовтручань, може виникнути небажання використовувати нові технології, що ускладнює впровадження. Можуть виникнути проблеми щодо конфіденційності безпеки телефонних даних, тому потрібно розглянути шифрування та інші заходи щодо захисту конфіденційності. Доцільність здійснення цих втручань залежить від телекомунікаційної інфраструктури, наявності телефону й витрат на з'єднання. Багато організацій ініціювали подібні програми, тому програмам боротьби з ТБ може бути корисним співпрацювати з іншими програмами надання медичних послуг, які вже створили інфраструктуру.

З боку виконавців (наприклад, державних чи місцевих органів влади, партнерів у галузі охорони здоров'я) може бути небажання платити за заохочення. Виконавці можуть бути готові платити за матеріальну підтримку для менших підгруп з особливо високим ризиком (наприклад, пацієнтів із ЛС-ТБ). Однак один зі складових Стратегії «Покласти край ТБє забезпечення забезпечити «соціальний захист і подолання бідності» для пацієнтів із ТБ. Ця Стратегія спеціально закликає вжити заходів щодо «полегшення тягаря втрати доходу й немедичних витрат на пошук та отримання лікування». Запропоновані заходи охоплюють соціальні виплати, ваучери й кошики з їжею. Перевага матеріальної підтримки в цьому огляді підтримує ці складники Стратегії «Покласти край ТБ».

Рекомендації щодо впровадження

Для розподілу матеріальної підтримки слід створити інфраструктуру уряду та/або неурядової організації (НУО), включно з механізмами боротьби із шахрайством (наприклад, надійні унікальні персональні ідентифікатори) і відповідним обліком для забезпечення справедливого розподілу стимулів для людей, які найбільше їх потребують. Країни повинні вибирати стимули, які є найвідповіднішими для їхньої ситуації.

Впровадження лікування

Підтримка лікування на базі громади чи дому має більше переваг, ніж підтримка лікування на базі лікувального закладу, хоча члени сім'ї не повинні бути першим або єдиним варіантом здійснення підтримки лікування. Найкраще, щоб підтримку лікування надавали вдома або в громаді навчені

неспеціалісти й медпрацівники. Однак під час надання підтримки лікування медпрацівниками на базі громади або дому можуть виникнути проблеми через збільшення кількості необхідних медпрацівників, збільшення оплати часу персоналу й щоденні поїздки до громади чи дому пацієнта. Доцільнішим є надання підтримки лікування в громаді чи вдома навченими місцевими неспеціалістами. Також можливе поєднання зусиль неспеціаліста й медпрацівника для надання підтримки лікування на базі громади або дому. Підтримка лікування на базі громади або дому швидше буде прийнятною й доступною для пацієнтів, ніж інші форми підтримки лікування. Однак для підтримки лікування на базі громади або дому може залишатися проблемою стигматизація. Регулярні відвідування медпрацівником дому пацієнта можуть бути стигматизувальними, а відчуття «спостереження» може бути неприємним пацієнтам. Інші форми підтримки лікування (наприклад, родичем, здатним на дати емоційну підтримку, або близьким другом) можуть бути прийнятнішими, але все ще можуть бути стигматизувальними.

Ураховуючи складну соціальну динаміку сім'ї, члени сім'ї не завжди можуть бути найкращими людьми для контролю за лікуванням, і придатність таких наглядачів за прихильністю до лікування потребує ретельного аналізу в кожному національному чи місцевому контексті. Якщо члени сім'ї вже надають підтримку лікування, потрібна ретельна ідентифікація й навчання цих осіб. У будь-якому випадку, потрібен додатковий нагляд місцевих підтримувачів або медпрацівників, оскільки члени сім'ї не можуть бути єдиним варіантом надання догляду. Пацієнти й надалі потребуватимуть соціальної підтримки, навіть якщо члени сім'ї надають їм підтримку лікування.

Щоб вирішити, який варіант лікування слід вибрати для пацієнта, медпрацівники мають враховувати на початку лікування оцінку потенційних факторів ризику поганої прихильності. Деякі групи пацієнтів, які з меншою ймовірністю притримуються лікування, можуть отримати більше користі від підтримки лікування, ніж інші. Ще одним фактором, який слід ураховувати під час вибору варіантів призначення лікування, є те, що деякі пацієнти з негнучкими робочими або сімейними обов'язками можуть бути не в змозі отримувати підтримку в лікуванні. Будь-який варіант лікування, запропонований пацієнту, слід забезпечувати разом з належною медичною допомогою, включно з регулярним підбиранням протитуберкульозних препаратів, консультаціями з лікарем або іншими медпрацівниками, якщо це необхідно, забезпеченням безоплатного лікування ТБ та наданням пацієнту важливої інформації про лікування ТБ.

Моніторинг та оцінювання

Програми повинні прагнути до вимірювання, чи поліпшує надання стимулів виконання програми.

5.2 Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ

Рекомендації

5.2.1 Пацієнтів з ЛС-ТБ потрібно лікувати переважно амбулаторно, а не за моделями догляду що базуються здебільшого на госпіталізації. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).*

5.2.2 Для пацієнтів, як проходять лікування ЛС-ТБ, рекомендована децентралізована, а не централізована модель догляду *(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).*

Обґрунтування

Амбулаторний догляд: Результати моделей догляду за пацієнтами з ЛС-ТБ, що ґрунтуються переважно на амбулаторному лікуванні на базі клініки, порівнювали з результатами, які застосовувалися переважно для стаціонарного лікування на базі лікарні. Використані дані походять із досліджень ефективності витрат у чотирьох країнах, а саме: Естонії та Російській Федерації [Томська область], Перу та Філіппінах. Дизайн цих обсерваційних досліджень не дозволив безпосередньо порівняти наслідки моделей догляду. З огляду на те, що жодне з досліджень не було рандомізованим контрольованим дослідженням, якість даних оцінили як дуже низьку. Ефективність витрат було змодельовано для всіх можливих держав-членів ВООЗ і імовірнісному аналізі даних чотирьох країн.

Децентралізований догляд: По мірі розширення використання Xpert® MTB/RIF, дедалі більше пацієнтів діагностуватимуть і реєструватимуть на лікування ЛС-ТБ. Лікування й догляд у децентралізованих закладах охорони здоров'я — це практичний підхід до розширення масштабів лікування та догляду за пацієнтами, які підлягають лікуванню ЛС-ТБ. Тому було проведено систематичний огляд лікування й догляду за пацієнтами із бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим ЛС-ТБ у децентралізованих і централізованих системах, щоб зібрати докази щодо того, чи знижує децентралізація якість лікування. Огляд надав додаткову цінність рекомендації в попередніх настановах щодо амбулаторних і лікарняних моделей догляду за пацієнтами з ЛС-ТБ, де дані перевіряли лише для лікування й догляду за пацієнтами поза лікарнями або всередині них.

В огляді децентралізований догляд визначили як догляд, який надають у місцевій громаді, де проживає пацієнт, неспеціалізовані або периферійні центри охорони здоров'я, медпрацівники чи медсестри, неспеціалізовані лікарі, волонтери та надавачі послуг у громадах. Догляд могли здійснювати в місцевих приміщеннях або вдома чи на робочому місці пацієнта. У цій групі була прийнята коротка фаза госпіталізації менше як 1 місяць для пацієнтів, які потребували початкової фази лікування або в яких спостерігалися будь-які ускладнення лікування.

Централізований догляд було визначено як стаціонарне лікування й догляд, що їх надають виключно центри або групи, що спеціалізуються на ЛС-ТБ, протягом тривалої інтенсивної фази терапії або до конверсії посіву або мазка. Після цього пацієнти могли отримати децентралізований догляд. Централізований догляд зазвичай надавали лікарі та медсестри спеціалізованих закладів, і він також міг надаватися в амбулаторних умовах.

Аналіз отриманих даних показав, що успішність лікування та втрата для подальшого спостереження поліпшилися в разі децентралізованого догляду, як порівняти з централізованим. Однак ризик смерті й невдачі лікування показав мінімальну різницю між пацієнтами, які отримували децентралізований і централізований догляд. Були обмежені дані про побічні реакції, прихильність, набуту медикаментозну резистентність і вартість.

В оглянуті дослідження входили як ВІЛ-негативні, так і ВІЛ-позитивні особи; однак дослідження не розшаровували пацієнтів відповідно до ВІЛ-статусу.

Була певна дискусія щодо якості даних. ГРН висловила стурбованість тим, що медпрацівники, можливо, вибрали для груп централізованого догляду тих пацієнтів, які, на їхню думку, могли мати гірший прогноз. Жодне з досліджень не контролювало цей ризик упередженості.

Міркування щодо підгруп

Децентралізований догляд може не підходити пацієнтам із тяжким перебігом ТБ, надзвичайно контагіозними формами захворювання, серйозними супутніми захворюваннями або пацієнтам, чия прихильність до лікування спричиняє занепокоєння.

Заходи щодо гарантування безпеки пацієнтів, які отримують схеми лікування ЛС-ТБ, особливо тих, що містять нові препарати, необхідно підтримувати в амбулаторних умовах.

Ці рекомендації щодо децентралізованого догляду не повинні перешкоджати госпіталізації за потреби. Цей огляд не охоплював пацієнтів, які потребують хірургічного втручання.

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 підйомами температури вище 38°C,
   - дихальна недостатність II-III ступенів;
   - серцева недостатність III-IV функціональних класів;
   - різке зниження ваги – кахексія (показник індексу маси тіла нижчий за 16);

Додаткові ознаки тяжкого клінічного стану у дітей:

- наявність будь-якої з ознак небезпеки та пріоритетності тяжкого захворювання або порушення здоров'я;
- респіраторний дистрес-синдром та/або наявність асиметричних і постійних хрипів;
- тяжкий гострий стан неповноцінного харчування; у новонароджених – вага до 4 кг;
- наявність ознак позалегеневого ТБ, за виключенням ТБ периферичних лімфовузлів

3. Стан, пов'язаний із супутнім захворюванням, що виникло/ загострилося на тлі 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 неможливо в амбулаторних умовах, до моменту їх ліквідації. Тяжкі побічні реакції на лікування – до стабілізації стану.

5. Хірургічне лікування при неефективності консервативного лікування, строк госпіталізації не може перевищувати потребу в післяопераційному догляді.

6. Легеневий ТБ з позитивним результатом дослідження мазка мокротиння методом бактеріоскопії, за неможливості забезпечити ефективне та безпечне лікування в амбулаторних умовах – на перші 2-3 тижні з моменту призначення ефективної схеми лікування, що підтверджується даними гТМЧ/фТМЧ МБТ.

7. Примусова госпіталізація хворих на заразні форми ТБ за рішенням суду відповідно до статті 11 Закону України «Про протидію захворюванню на туберкульоз» як виняток у разі, якщо використані/вичерпані 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 ізврахуванням відносних переваг та ризиків для кожного пацієнта індивідуально.

Джерело: Амбулаторна допомога і контагіозність ТБ, ВООЗ,2018

Міркування щодо впровадження

Амбулаторний догляд: Вартість варіювалася в різних змодельованих умовах. Вартість року життя з поправкою на інвалідністю, якій запобігла амбулаторна модель за певних умов могла бути вищою ніж за одних умов, іноді була вищою, ніж при застосуванні стаціонарного лікування. Однак, у переважній більшості випадків (щонайменше 90%), для яких було змодельовано ефективність витрат, така вартість при амбулаторному лікуванні була нижчою. Різниця в ефективності витрат серед умов найбільш сильно співвідноситься з різницею вартості послуг загальної медичної допомоги й інших немедикаментозних витрат. Попри обмеженість наявних даних, не було ніяких доказів, які суперечили б рекомендації та вказували на те, що лікування на базі лікарні приносить сприятливіший результат лікування.

Загальну ефективність витрат на догляд за пацієнтом, що проходить лікування ЛС-ТБ, можна поліпшити за допомогою амбулаторної моделі. До переваг можна віднести зменшення використання ресурсів і уникнення принаймні такої самої кількості смертей, що і під час використання моделей, заснованих на госпіталізації. Цей результат базується на амбулаторному лікуванні на базі клініки (пацієнти відвідують медичний заклад); у деяких умовах амбулаторне лікування вдома за підтримки надавача послуг в громаді може ще більше підвищити ефективність витрат. Користь від зниження передачі інфекції можна очікувати лише за умови забезпечення належних заходів інфекційного контролю як удома, так і в клініці. Контакт з контагіозними пацієнтами можна мінімізувати шляхом зменшення або уникнення госпіталізації, за можливості, зменшення кількості амбулаторних відвідувань, уникнення переповнених людьми відділів і зон очікування та пріоритетності підходу до лікування ТБ в громадах. Схему, застосовану в одному з досліджень амбулаторного догляду, було створено з тих часів, коли комбінації препаратів ще не було оптимізовано, тому досягнуті результати, імовірно, поступалися тим, які можна отримати зі схемами, які застосовуються нині. Госпіталізація пацієнтів, які цього не потребують, також може мати важливі соціальні й психологічні наслідки, які необхідно враховувати.

Для окремих пацієнтів можуть існувати деякі важливі перешкоди для доступу до амбулаторного догляду на базі клініки, включно з оплатою дороги й іншими витратами. Слід уникати перекладу витрат від надавача послуг на пацієнта, а їхнє впровадження може супроводжуватися відповідними умовами. Хоча очікують, що призначення адекватного лікування зменшить бактеріальне навантаження й передачу ЛС-ТБ, заходи інфекційного контролю вдома та у лікувальному закладі повинні бути частиною амбулаторної моделі догляду, щоб зменшити ризик поширення вдома, у громаді й клініках. Національні програми з ТБ повинні

будуть з'ясувати, чи здатні вони перерозподіляти ресурси від лікарняного догляду до підтримки амбулаторного догляду з метою здійснення необхідних змін у веденні пацієнтів. Вибір між цими варіантами вплине на доцільність впровадження рекомендації в певній програмі.

Велику увагу було приділено збереженню ресурсів і результатам пацієнтів, як-от запобігання смертності й передачі ЛС-ТБ внаслідок затримки діагностики та стаціонарного лікування. Завжди повинні бути передбачені резервні засоби для лікування пацієнтів, які потребують стаціонарного лікування. Це може знадобитися для певних груп пацієнтів з особливим ризиком, як-от діти під час інтенсивної фази, серед яких може знадобитися ретельне спостереження протягом певного періоду часу.

Децентралізований догляд: Національні програми повинні мати стандартизоване керівництво щодо того, які пацієнти можуть отримувати децентралізований догляд. Обираючи централізований або децентралізований догляд, слід великою мірою зважати на вподобання пацієнтів.

Децентралізований догляд для пацієнтів із ЛС-ТБ вимагає відповідного нагляду за лікуванням, навчання пацієнтів і соціальної підтримки, навчання персоналу, практики інфекційного контролю й забезпечення якості. Для пацієнтів із ЛС-ТБ, які отримують децентралізований догляд, слід ураховувати оптимальні варіанти підтримки і втручання щодо сприяння прихильності до лікування, описані в розділі 5.1.

Деякі дослідження в огляді стосувалися витрат на лікування. Однак було встановлено, що кошторис витрат сильно відрізняється й на їхній основі не можна дати конкретних рекомендацій. Потреби в ресурсах, імовірно, відрізняються, оскільки значно різняться програми лікування ТБ й витрати на ці програми в різних країнах. ГРН порушила кілька питань, які слід розглядати в програмах боротьби з ТБ. Хоча госпіталізацію зазвичай вважають дорожчою, ніж амбулаторний догляд, витрати на хороші амбулаторні програми також можуть бути значними. Крім того, амбулаторні витрати можуть істотно відрізнятися залежно від наданих послуг. Вигода, яку слід ураховувати в разі децентралізованого догляду, полягає в тому, що пацієнти можуть отримати швидше лікування. Фінансові вигоди від децентралізованого догляду охоплюватимуть виявлення пацієнтів, доки їхнє захворювання не стане надто серйозним і вони не почнуть потребувати ще більшого обсягу медичної допомоги, тоді як лікування пацієнтів до того, як вони почнуть заражати ТБ тих, хто з ними контактує, буде корисним для здоров'я населення.

Якщо пацієнт живе з особою з групи високого ризику, як-от ВІЛ-позитивною особою або маленькою дитиною, можуть виникнути ускладнення під час направлення пацієнта додому на лікування. Проте ризик для цих груп високого ризику значно відрізняється, залежно від того, чи надає програма боротьби з ТБ профілактичне лікування особам з групи високого ризику. Дослідження, пов'язані з профілактичною терапією ЛС-ТБ, тривають.

Додатковим питанням щодо впровадження, яке слід урахувати, є те, що в деяких

умовах може бути незаконним лікування пацієнтів із МР-ТБ у децентралізованих умовах, особливо коли лікування передбачає ін'єкції. Такі юридичні проблеми потрібують вирішення.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО Модулю 4 Зведеної Настанови ВООЗ: Лікування. Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки (2022)

1. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care – 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Co-morbidities, vulnerable populations and people-centred care. Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022.
6. WHO Guidance on ethics of tuberculosis, prevention, care and control, Geneva: World Health Organization; 2010.
7. Ethics guidance for the implementation of the End TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2017.
8. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. Lancet. 1995;345(8964):1545–8.
9. 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.
10. 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.
11. 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):509–17.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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 Sci. 2002;56(1):19–21.
16. 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.
17. 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.Mathema B, Pande SB, Jochem K, Houston RA, Smith I, Bam DS 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.
18. Ormerod L P, Horsfield N, Green RM. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(8):662–5.
19. 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.
20. Nirupa C. Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekharam V et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the revised National Tuberculosis Control Programme. Indian J Tuberc. 2005;52:73–7.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Siemion-Szcześniak I, Kuś J. [Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis]. Pneumonol Alergol Pol. 2009;77(1):11–22.
25. 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;10:121.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

29. Ershova J V, Podewils L J, Bronner LE, Stockwell HG, Dlamini SS, 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.
30. 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.
31. 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.
32. Ollé-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. / Moussa HS, Bayoumi FS, Mohamed AMA. Gene Xpert for direct detection of Mycobacterium tuberculosis in stool specimens from children with presumptive pulmonary tuberculosis. Ann Clin Lab Sci. 2001;5(2):137–41.
33. 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.
34. 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.
35. Cavalcante SC, Soares EC, Pacheco AG, 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis H et al. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):458–64.
46. 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):S86–91.
47. 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):800–2.
48. 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.
49. 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.
50. 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):700–4.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. Soares EC, 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.

58. 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.

59. Chan PC, Huang SH, Yu MC, Lee SW, Huang YW, Chien ST 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.

60. 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.

61. 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.

62. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk AL, 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.

63. 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.

64. 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.

65. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. Respiration. 2005;72(4):375–80.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011(11):CD006086.

72. Álvarez Gordillo G.C. AGJ, Dorantes Jimenez J., . Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso en Chiapas. Pan Am J Public Heal. 2003;14(6):402–8.

73. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through "TB clubs" in rural North Ethiopia. Soc Sci Med. 2003;56(10):2009–18.

74. 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):181–6.

75. 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.

76. 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.

77. 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.

78. 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 Suppl 1):S48–55.

79. Maciel EL, Guidoni LM, Brioshi A P, do Prado TN, 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.

80. 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):S92–8.

81. 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):S80–5.

82. 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.

83. 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):732–40.

84. Arora V. K. NSN, Gupta R.. Community mediated domiciliary DOTS execution – a study from New Delhi. Ind J Tub. 2003;50:143.

85. 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.

86. 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.

87. Manders A J, Banerjee A, van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FM. 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.

88. 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.

89. 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.

90. 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.

91. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. J Med Assoc Thai. 2013;96(3):365–73. 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):253–67.

92. Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugishe E et al. [Community involvement in tuberculosis care in three rural health districts of Burkina Faso]. Santé Publique. 2009;21(5):485–97.

93. 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.

94. Hsieh CJ, Lin LC, Kuo BI, Chiang CH, Su WJ, Shih JF. 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.

95. 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.

96. 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.

97. 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.

98.

99. 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.

100. 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.

101. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. Indian J Tuberc. 1993;40:185-90.

102. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. Med Care. 1994;32(4):380–9.

103. 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.

104. 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.

105. 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.

106. 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.

107. 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.

108. 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.

109. 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.

110.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.

111.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.

112.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.

113.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.

114.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.

115.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.

116.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.

117.Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(1):96–8.

118.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.

119.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.

120.End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2014.

121.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.

122.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.

123.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.

124. 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.

125. 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.

126. 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.

127. 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.

128. 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.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. 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.

133. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009.

134. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. Geneva: World Health Organization; 2013.

135. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018.

136. Public–private mix for TB prevention and care: a roadmap. Geneva: World Health Organization; 2018.

137. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Care and support during tuberculosis treatment Geneva: World Health Organization; 2022.

138. Talukder K, Salim MA, Jerin I, Sharmin F, Talukder MQ, Marais BJ et al. Intervention to increase detection of childhood tuberculosis in Bangladesh. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(1):70–5.

139.Khan A J, Khowaja S, Khan FS, Qazi F, Lotia I, Habib A et al. Engaging the private sector to increase tuberculosis case detection: an impact evaluation study. The Lancet Infectious diseases. 2012;12(8):608–16.

140.Malik AA, Amanullah F, Codlin A J, Siddiqui S, Jaswal M, Ahmed JF et al. Improving childhood tuberculosis detection and treatment through facility-based screening in rural Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(8):851–7.

141.Zawedde-Muyanja S, Nakanwagi A, Dongo J P, Sekadde M P, Nyinoburyo R, Ssentongo G et al. Decentralisation of child tuberculosis services increases case finding and uptake of preventive therapy in Uganda. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(11):1314–21.

142.Maha A, Majumdar SS, Main S, Phillip W, Witari K, Schulz J et al. The effects of decentralisation of tuberculosis services in the East New Britain Province, Papua New Guinea. Public Health Action. 2019;9(Suppl 1):S43–s9.

143.Islam Z, Sanin KI, Ahmed T. Improving case detection of tuberculosis among children in Bangladesh: lessons learned through an implementation research. BMC Public Health. 2017;17(1):131.

144.Catalyzing Pediatric TB Innovation (CaP-TB) project. [Unpublished data]. In press 2021.

145.Oshi DC, Chukwu JN, Nwafor CC, Meka AO, Madichie NO, Ogbudebe CL et al. Does intensified case finding increase tuberculosis case notification among children in resource-poor settings? A report from Nigeria. International journal of mycobacteriology. 2016;5(1):44–50.

146.Joshi B, Chinnakali P, Shrestha A, Das M, Kumar AM, Pant R et al. Impact of intensified case-finding strategies on childhood TB case registration in Nepal. Public Health Action. 2015;5(2):93–8.

147.Hanrahan CF, Nonyane BAS, Mmolawa L, West NS, Siwelana T, Lebina L et al. Contact tracing versus facility-based screening for active TB case finding in rural South Africa: a pragmatic cluster-randomized trial (Kharitode TB). PLoS Med. 2019;16(4):e1002796.

148.Moyo S, Verver S, Hawkridge A, Geiter L, Hatherill M, Workman L et al. Tuberculosis case finding for vaccine trials in young children in high-incidence settings: a randomised trial. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(2):185–91.

149.Davis JL, Turimumahoro P, Meyer A J, Ayakaka I, Ochom E, Ggita J et al. Home-based tuberculosis contact investigation in Uganda: a household randomised trial. ERJ Open Res. 2019;5(3).

150.Fatima R, Qadeer E, Yaqoob A, Haq Mu, Majumdar SS, Shewade HD et al. Extending ‘contact tracing’ into the community within a 50-metre radius of an index tuberculosis patient using Xpert MTB/RIF in urban Pakistan. Did it increase case detection? PLoS One. 2016;11(11):e0165813.

151.Reddy KK, Ananthakrishnan R, Jacob AG, Das M, Isaakidis P, Kumar AMV. Intensified tuberculosis case finding amongst vulnerable communities in southern India. Public health action. 2015;5(4):246–8.

152.Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12 Suppl 3):S501–9.

153.Sachdeva KS, Raizada N, Sreenivas A, van't Hoog AH, van den Hof S, Dewan PK et al. Use of Xpert MTB/ RIF in decentralized public health settings and its effect on pulmonary TB and DR-TB case finding in India. PLoS One. 2015;10(5):e0126065.

154.Zachariah R, Spielmann M P, Harries AD, Gomani P, Graham SM, Bakali E et al. Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(11):1033–9.

155.Ketema L, Dememew ZG, Assefa D, Gudina T, Kassa A, Letta T et al. Evaluating the integration of tuberculosis screening and contact investigation in tuberculosis clinics in Ethiopia: a mixed method study. PLoS One. 2020;15(11):e0241977.

156.Miyano S, Dube C, Kayama N, Ishikawa N, Nozaki I, Syakantu G. Association between tuberculosis treatment outcomes and the mobile antiretroviral therapy programme in Zambia. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(4):540–5.

157.Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Montoya R, Ramos E et al. A randomized controlled study of socioeconomic support to enhance tuberculosis prevention and treatment, Peru. Bull World Health Organ. 2017;95(4):270–80.

158.Rocha C, Montoya R, Zevallos K, Curatola A, Ynga W, Franco J et al. The Innovative Socio-economic Interventions Against Tuberculosis (ISIAT) project: an operational assessment. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(Suppl 2):50–7.

159.Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.

160.Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.

161.The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization 2014.

162.Updated recommendations on service delivery for the treatment and care of people living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2021

РОЗДІЛ 6. ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 1 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ВЕДЕННЯ ТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, 2020).

6.1. Визначення популяцій для тестування на латентну ТБ інфекцію та надання ПЛ ТБІ ТБ (ПЛ ТБІ)

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 ПЛ ТБІ 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 зкількістю 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 ПЛ ТБІ відразу після успішного завершення лікування ТБ у ЛЖВ в країнах із захворюваністю на ТБ>100/100 000 населення. Тому рекомендовано надаватиПЛ ТБІ пацієнтам з попереднім лікуванням ТБ в анамнезі. Проте не було виявлено даних щодо ПЛ ТБІ осіб, в яких успішно завершили лікування МЛС-ТБ або ТБ з широкою медикаментозною резистентністю. Ефективність проведення повторних курсів ПЛ ТБІ 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 ПЛ ТБІ 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 ПЛІу 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).

Діти, що живуть з ВІЛ

Рекомендації

6.2. Діти віком до 12 місяців, що живуть з ВІЛ, які контактуютьз 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 стандартів слід 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 ПЛ ТБІ, проте різниця показників не була статистично значущою (ВР:0,51; 95% ДІ: 0,15; 1,75). За даними когортного дослідження, відзначено додатковий захисний ефект ПЛ ТБІ 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 ПЛ ТБІ у дітей, які отримують АРТ, ці дані є біологічновірогідними,

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 ПЛ ТБІ 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 ПЛ ТБІ. 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]

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 розвиткуактивної форми ТБ, ніж загальне населення (таблиця 6.1).

[81]Незалежно від ВІЛ-статусу.

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 ПЛ ТБІ 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.

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 показниківЛТБІ на вихідному рівні			
	Подальше спостереження <12 місяців		Подальше спостереження <24 місяців		Подальше спостереження <12 місяців		Подальше спостереження <24 місяців	
	кількість досліджень	ВР	кількість досліджень	ВР	кількість досліджень	ВР	кількість досліджень	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)

Проведення ПЛ ТБІ 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 увипадках 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 країнахз 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 ПЛ ТБІ, 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 ПЛ ТБІ контактів людей з МЛС-ТБ, проведений для настанови з ЛТБІ2015 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 ПЛ ТБІ. 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 ПЛ ТБІ (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

ПЛ ТБІ 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 осібпісля 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 внаслідокзастосування лікарських засобів. Лікування слід надавати тільки осередковимконтактам з високим ризиком захворюваності (наприклад, дітям, особам, які проходять імуносупресивну терапію, ЛЖВ), які найбільше потребуються ПЛ ТБІ МЛС-ТБ. Рекомендація також може охоплювати осіб з негативним ВІЛ-статусом. Тестування для підтвердження ЛТБІ зазвичайпроводять 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 проживала 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 проживає в одному осередку з індексним пацієнтом, але контактує з ним у закритому приміщенні (наприклад, регулярні контакти в громадському місці, на робочому місці тощо) тривалий час протягом дня упродовж трьох місяців до початку лікування індексного пацієнта
Вихідний випадок/пацієнт (джерело інфекції)	Особа із захворюванням на ТБ, яка інфікувала інших у нових умовах. Це може бути як індексний пацієнт, так і інша особа, яка не була виявлена
Відстеження контактів	Систематичний процес, метою якого є виявлення не діагностованих раніше випадків інфікування та захворювання на ТБ серед осіб, які перебували в контакті з індексним пацієнтом з ТБ та/або знаходились в інших схожих умовах, в яких відбувається передача інфекції.

	Процес відстеження контактів складається з визначення, пріоритизації та клінічної оцінки та включає виявлення, клінічну оцінку та/або тестування та проведення АМБТ (для осіб з підтвердженим ТБ) або ПЛ ТБІ (для осіб, у яких не було діагностовано захворювання на ТБ). Примушування індексного пацієнта до розкриття своїх контактів або допомоги у забезпеченні повноти відстеження контактів є неприпустимим. Необхідно дотримуватись принципів захисту приватного життя та прав індексного пацієнта, в тому числі для запобігання стигми. Постійна інформаційно-роз'яснювальна робота з пацієнтом є кращим засобом комунікації та взаємодії
Зворотнє відстеження контактів	Якщо індексним пацієнтом є дитина, відстеження контактів і скринінг повинні охоплювали зусилля щодо виявлення ймовірного джерела інфекції. Таке відстеження має назву «зворотне відстеження контактів» або «відстеження вихідного випадку»

2. 10 ключових етапів у відстеженні контактів

(за даними Операційної настанови ВООЗ щодо ТБ 2020. Модуль 1: Профілактика. (https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906):

1. Вивчити доступну інформацію про пацієнта з індекс-випадком
2. Оцінити тривалість та рівень контагіозності пацієнта з індекс-випадком ТБ для відстеження контактів
3. Проконсультувати пацієнта з індекс-випадком та порахувати кількість осередкових та близьких контактів
4. Розробити план для обстеження контактів під час консультації з пацієнтом/опікуном з індекс-випадком
5. Розглянути інших контактів для обстеження (наприклад, на робочому місці)
6. Здійснити домашні візити або запросити контактів до лікувального закладу для оцінки
7. Провести клінічну оцінку та направити на тестування, за необхідністю
8. Надати лікування захворювання з приводу активного ТБ або ПЛ ТБІ відповідно до показів
9. Перевірити повноту відстеження контактів
10. Забезпечити систематичну реєстрацію та звітність

Ці етапи не завжди здійснюються у послідовному порядку.

В Україні 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 через індивідуальні, системні та суспільні бар'єри у доступі до медичної допомоги, залучаються медичні працівники, представники органів місцевого самоврядування (обласних, районних сільських, селищних, міських рад) та їх виконавчих органів щодо протидії ТБ, спільнот, неурядових організацій (НУО).

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; люди, які хворіють на силікоз; особи із захворюванням 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 діалізіта 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 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.

[82]ВООЗ щорічно проводить оновлення загальних оціночних показників захворюваності на ТБ в усіх країнах.

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 ПЛ ТБІ при МЛС-ТБ. Додавання компонентущодо МЛС-ТБ у межах програмного управління ПЛ ТБІ потребує наявності всіх необхідних ресурсів, зокрема длявиключення активної форми ТБ, проведення якісного тестування щодо медикаментозної чутливості (за умови наявності передбачуваного джерела),постачання необхідних лікарських засобівта проведенняретельногомоніторингу для виявлення ускладнень і активної форми захворювання.Варіант ПЛ ТБІ 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 відрізняєетичні 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 тестуванняі лікування у певних групах населення (наприклад, в осіб з цукровим діабетом або недостатньою масою тіла) не повинна призводити до відмови у наданні ПЛ ТБІ особам із захворюваннями, що мають підвищенийризик 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 таПЛ ТБІ серед груп підвищеного ризику розвитку ТБ.

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		
Немовлята, народжені від ВІЛ-позитивних жінок	Виключення активного ТБ	ПЛ ТБІ призначається тільки у разі підтвердженого контакту з особою із захворюванням на ТБ та за умови виключення активного ТБ у дитини
ВІЛ-позитивні діти віком від 12 місяців, підлітки та дорослі, які починають АРТ	Пропонувати (ТШП та/або ТВГІ) Виключення активного ТБ	Незважаючи на тяжкість імуносупресії та результати діагностики ЛТБІ, та навіть у разі відсутності доступу до діагностики ЛТБІ, щонайменше одноразово протягом життя

ВІЛ-позитивні вагітні	Пропонувати (ТШП та/або ТВГІ) Виключення активного ТБ	Незважаючи на тяжкість імуносупресії і результати діагностики ЛТБІ, та навіть у разі відсутності доступу до діагностики ЛТБІ, одноразово протягом життя
ВІЛ-позитивні діти і дорослі, які успішно вилікувалися від ТБ	Не призначати	Одразу після завершення АМБТ з приводу чутливого до АМБП ТБ
Інші групи медичного ризику з негативним ВІЛ-статусом		
Діти та дорослі, які отримують лікування імуносупресантами, препаратами анти-ФНП-α, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, готуються до трансплантації органів чи кісткового мозку	Пацієнти, яким планується трансплантація органів чи кісткового мозку або терапія імуносупресантами, препаратами анти-ФНП-α, проходять систематичний скринінг на ТБ та тестування ЛТБІ до основного курсу лікування, в подальшому – щорічний систематичний скринінг на ТБ та тестування ЛТБІ	Одноразово – за виявлення ЛТБІ
Діти і дорослі з уродженими імунодефіцитними станами (незважаючи на те, чи проведена вакцинація БЦЖ)	Однократно, потім – за клінічними показаннями Виключення активного ТБ	Одноразово – за виявлення ЛТБІ
Особи з ознаками силікозу та/або антракосилікозу	Рекомендувати (ТШП та/або ТВГІ) Виключення активного ТБ	Принаймні один раз за період спостереження. За наростання фіброзних змін у легенях курс лікування ЛТБІ повторюється
Особи з підвищеною ймовірністю захворювання на ТБ		
Діти віком до 5 років, які мали контакт з особою з бактеріально підтвердженим випадком легеневого ТБ	Рекомендувати (ТШП та/або ТВГІ) Виключення активного ТБ Для безсимптомних побутових контактних дітей віком до 5 років тестування на ЛТБІ за допомогою ТШП або ТВГІ не є обов’язковою умовою для призначення ПЛ ТБІ	У момент виявлення індекс-випадку – обов’язково, незважаючи на результат тестування на ЛТБІ та навіть у разі відсутності доступу до діагностики ЛТБІ
Діти віком від 5 років та дорослі, які мали контакт з особою з	Дітям від 5 років – рекомендувати (ТШП та/або ТВГІ)	Одноразово – за виявлення ЛТБІ

бактеріально підтвердженим випадком легеневого ТБ	За негативного результату першого тестування, дітям діагностику ЛТБІ повторюють двічі на рік (до отримання позитивного результату) протягом двох років з моменту початку лікування або смерті останнього виявленого випадку ТБ в осередку Дорослим – рекомендувати (ТШП та/або ТВГІ) Виключення активного ТБ	Відсутність доступу до діагностики ЛТБІ не повинно бути перешкодою для призначення ПЛ ТБІ серед осіб, які його потребують
Примітка. Особам з діабетом, алкогольною і тютюновою залежністю та людям з дефіцитом маси тіла систематичне тестування та лікування ЛТБІ не рекомендовано, якщо вони не належать до вищезазначених груп *У випадках, коли рекомендується систематичне тестування на ЛТБІ, після виявлення позитивного результату обстеження не повторюється ** відповідно до Операційного керівництва ВООЗ з туберкульозу. Модуль 1: Профілактика — профілактичне лікування туберкульозу (2020) наразі відсутні докази щодо користі повторних курсів ПЛ ТБІ, проте повторний початок ПЛ ТБІ може знадобитися, якщо відбулося значне переривання в лікуванні		

6.2. Виключення активної форми ТБ

Проведення ПЛ ТБІ 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 ЛТБІв 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 короткообговорено 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 РГК та профілактичне лікування за відсутності в них патологічних змін у результатах РГК.
(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 контакт із 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 РГК 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, включенихдо 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 РГК 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 РГК з ознаками патології на додачу до скринінгу за цим алгоритмом, проте покращення якості діагностики було незначним. Крім того, широке використання РГК під час скринінгу підвищить ризик отримання хибно-позитивних результатів, що потребуватиме проведення додаткових досліджень для виявлення ТБ та інших захворювань. Тому ГРН наголосила, щоРГК можна використовувати як додаткове дослідження тільки у випадку, якщо це не стане перешкодою для надання ПЛ ТБІ у ЛЖВ. Проведення цього дослідження не повинно бути вимогою для початку ПЛ ТБІ. Хоча не було виявлено жодного дослідження щодо додаткової ролі РГК 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 вониПЛ 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 декількасимптомів 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 формиТБ 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 виключенняактивної 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 РГК для скринінгу набактеріологічно 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 основісимптомів 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 ПЛ ТБІ без тестування на ЛТБІ є економічно ефективниму 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.

[84]Для тестування на ЛТБІ і ПЛ ТБІ 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).

Коментар робочої групи:

Лікування та медичний нагляд за немовлятами, народженими від матерів із захворюванням на ТБ має включати:

оцінку загального стану новонародженого, у разі наявності медичних показань – скерування до профільного фахівця/педіатра;

оцінку ефективності АМБТ та ризик контагіозності матері новонародженого;

організацію обстеження на ТБ членів сім'ї новонародженого;

у новонароджених, які зазнали контакту з бактеріологічно підтвердженим випадком легеневого ТБ, вакцинацію БЦЖ необхідно відтермінувати до завершення скринінгу на ТБ та закінчення курсу ПЛ ТБІ;

призначення ПЛ ТБІ у поєднанні з піридоксином 5-10 мг/добу немовлятам, які зазнали контакту з бактеріологічно підтвердженим випадком легеневого ТБ, – за умови відсутності будь-яких ознак або симптомів ТБ у дитини. Схема ПЛ ТБІ 3 HR з використанням педіатричних форм КПФД є пріоритетною для ВІЛ-негативних новонароджених. Для ВІЛ-позитивних новонароджених, які отримують профілактику передачі ВІЛ від матері до дитини невірапіном, пріоритетною є схема ПЛ ТБІ 6Н;

проведення ТШП або ТВГІ після завершення курсу ПЛ ТБІ новонародженого для вирішення питання вакцинації БЦЖ;

за негативного або недоступного тесту ТШП або ТВГІ ВІЛ-негативним немовлям проводиться вакцинація повною дозою БЦЖ через 2 тижні після завершення повного курсу ПЛ ТБІ.

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 .

Немовлята, 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 ТБ 2020. Модуль 1: Профілактика (https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906).

Осередкові контакти пацієнтів з активною формою ТБ: особи вікомвід 5 років та інші групи ризику

Рекомендація

6.15. Відсутність будь-яких симптомів ТБ та патологічних змін за результатами РГК можуть бути використані для виключення активної форми ТБ у осередкових контактів знегативним ВІЛ-статусом віком від 5 років та інших груп ризику перед проведенням ПЛ ТБІ.

(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 РГК 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. Припідготовці 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 РГК, що свідчать пропатологію, 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 РГК,що свідчать про патологію, призведе до підвищення кількості осіб, які потребуватимуть обстеження на ТБ, до 15 додаткових пацієнтів, в яких немаєактивного ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ. На підсумок слід зазначити, що алгоритм скринінгу, в якому використовують будь-які симптоми ТБ та будь-які результати РГК, що свідчать про патологію, ймовірніше забезпечить високу чутливість. Це означає, що відсутність будь-яких симптомів ТБ та

патологічних змін у результатах РГК 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 РГК, 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 пацієнтамиз бактеріологічно підтвердженим ТБ легень.

ГРН дійшла висновку, що питання затвердження складу скринінгу – лише з симптоматичного алгоритму або з додаванням РГК – мають вирішувати керівники програм, а сам скринінг повинен бути прийнятним для осіб, які проходять дослідження. Отримання результатів РГК може підвищити впевненість медичних працівників у виключенні активної форми ТБ та зменшити ризик помилковогопризначення 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 ЗОЗ або контактуванні з медичним працівником для забезпечення раннього виявленняактивної 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 РГК 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 РГК під час регулярного скринінгу у ЛЖВ щодо наявності ТБ не визначено. Проведення РГК 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

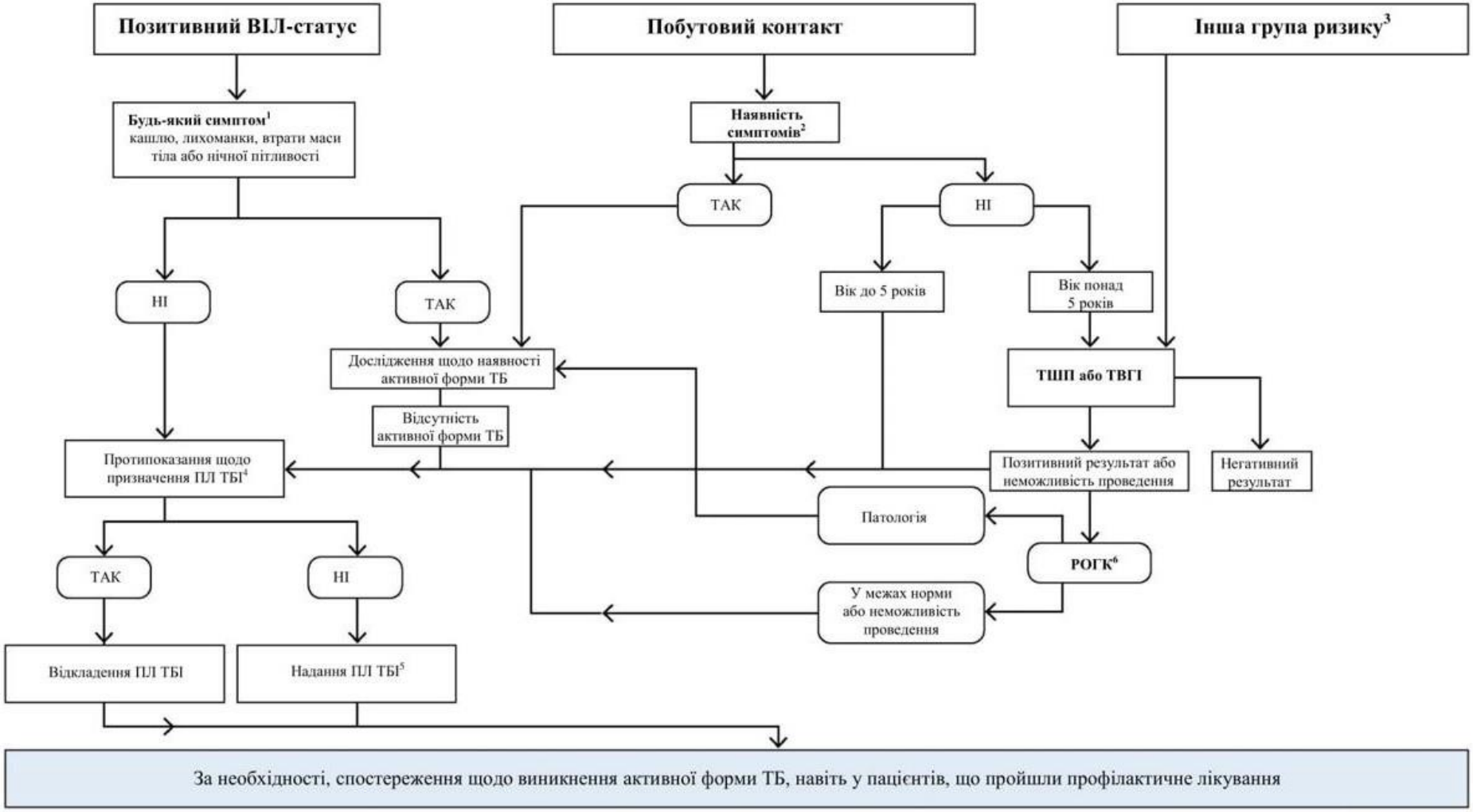
місцевих епідеміологічних даних,інфраструктури та ресурсів системи охорони здоров'я. Для інтерпретації результатів РГК необхідним є забезпечення радіологами або іншими фахівцями, що мають належну кваліфікацію.

ГРН зазначила, що наявність результатів РГК 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 РГК без ознак патологічних змін. У ЛЖВ, що мають будь-який з чотирьох симптомів або патологічні зміни у результатах РГК, 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 РГК є неможливим. Деякі людиможуть мати подвійний ризик (наприклад, ЛЖВ, які також контактують з хворими на ТБ), що необхідно враховувати при відборі пацієнтів, як наведенона 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 РГК 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, вономоже 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 підвищенийризик 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. РГК: 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 ПЛ ТБІ. Можливим є проведення РГК 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]РГК, можливо, було проведено раніше у складі розширеного обстеження для виявлення активного ТБ.

6.3. Тестування для виявлення латентної ТБ 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.

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація

6.16. При тестуванні для виявлення ЛТБІ можна використовувати ТШП або ТВГІ.
(Наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Наведену рекомендацію вперше були опубліковано у настанові ВООЗ 2018 р. Було проведено оновлення попереднього систематичного оглядуз 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 застосуванніу 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 практиківів в умовах обмежених ресурсів; проте періодично виникає глобальний дефіцит туберкуліну, що обмежує перспективи його застосування у ПЛ ТБІ.

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 ПЛ ТБІ значною мірою переважає ризики. За отримання негативного результату тестування на ЛТБІ восіб 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 на високий ризик розвитку активного ТБ у ЛЖВ в Україні (у 2019 році серед 17 тисяч ЛЖВ, які були взяті під медичний нагляд, у 20,3% (3456) було виявлено активний ТБ, Робоча Група зробила висновок про значну потенційну користь, яку отримують ЛЖВ, незважаючи на результати тестування, і рекомендує проводити ПЛ ТБІ незалежно від результатів тестування на ЛТБІ та навіть за відсутності доступу до такого тестування.

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 тав осіб з позитивним ВІЛ-статусом. Проте проведення тесту ТВГІ потребує лише одного відвідування (хоча, можливо, знадобиться повторне відвідуваннядля 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 наТШП 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 ПЛ ТБІ ТБ

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 умовахз високими показниками передачі ТБ ПЛІ з прийомом щодня протягом36 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 ПЛ ТБІ 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 ТБ, 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 виникненнягепатотоксичності 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 монотерапіїз 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 знегативним результатом ТШП не слід призначати щоденне ПЛІ протягом36 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 P450, 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 3HP 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 3HP 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 3HP 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 ПЛ ТБІ. 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 схемилікування.

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 ПЛ ТБІ. 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 ПЛ ТБІ 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 лікарський засіб «Рифапентин» не зареєстрований; 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 ПЛ ТБІ осіб з ВІЛ-інфекцією.

Лікарський засіб «Рифапентин» включено до переліку незареєстрованих лікарських засобів (за міжнародними непатентованими назвами), які можуть ввозитися на територію України з метою постачання за результатами закупівлі, проведеної особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за кошти державного бюджету, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 15 листопада 2021 р. № 1182 (https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1182-2021-%D0%BF#Text).

Наказом ДП «Медичні закупівлі» МОЗ України від 17.08.2022 № 337-Р затверджено розподіл лікарських засобів для лікування туберкульозу, закуплених за кошти Державного бюджету України на 2021 рік за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» за напрямом «Закупівля лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцини), медичних виробів, інших товарів і послуг, в тому числі за договорами керованого доступу» у частині «Закупівля медикаментів для лікування туберкульозу» у кількості 178 248 таблеток.

Профілактичне лікування МЛС-ТБ

Обґрунтування та доказові дані

Доказові дані щодо ефективності та безпечності ПЛ ТБІ 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, протеподібні 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 ПЛ ТБІ 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 виявленодані, що жодне небезпечне для життя ускладнення не може бути віднесено на рахунок застосування ПЛ ТБІ з використанням фторхінолону.

Рекомендації щодо впровадження

Схему ПЛ ТБІ 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 деякихдослідженнях.

Контакти людей з рифампіцин-резистентним ТБ (Риф-ТБ) зазвичай розглядають як такі при МЛС-ТБ, якщо тільки чутливість до ізоніазидув індексного пацієнта не підтверджено – тоді ПЛІ може бути ефективним.

Оскільки рекомендації з ПЛ ТБІ МЛС-ТБ заснованона доказових даних дуже низької якості, пацієнти повинні отримати детальнуінформацію 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 урахуваннямміцевого контексту та практики у подібних ситуаціях.

6.5. Моніторинг та оцінювання

Виявлення контактів і проведення ПЛ ТБІ у дітей та ЛЖВ є однимз 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 ЛТІповинен 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 лікуванняЛТБІ 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 умовита національну специфіку. Важливим є залучення приватного сектору галузіохорони 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 призастосуванні 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 підчас 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 раннійпісляпологовий період (до 3 місяців після пологів). В осіб з відхиленнямиу 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 бутиадаптовані 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 надаліпроводити 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 національнихпрограм 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 ТБу людей, які отримали ПЛ ТБІ. Такі дані можна отримати через опитування пацієнтів, зареєстрованих для лікування ТБ, про початок або завершенняПЛ 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 ПЛ ТБІ. При проведенні ПЛ ТБІ 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 0-5 років, які не отримали вакцинацію БЦЖ при народженні та протягом перших 2 місяців життя	Оцінка абсолютних та відносних протипоказань до вакцинації БЦЖ при кожному візиті; пропонувати вакцинацію БЦЖ; За наявності протипоказань або відмови від вакцинації БЦЖ - тестування на ЛТБІ 1 раз на рік	Одноразово у разі виявлення ЛТБІ
Діти старше 2 місяців, які не отримали вакцинацію БЦЖ при народженні та протягом перших 2 місяців життя та яким планується зробити щеплення БЦЖ	Є обов'язковою передумовою вакцинації БЦЖ. Тестування проводиться ТШП або ТВГІ. За позитивного результату вакцинація БЦЖ не проводиться.	Одноразово у разі 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 ТБ

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-estimationusing 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 EndTB Strategy. Lancet, 2015, 385(9979): 1799–1801.
8. plementing 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. Managementof latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosisburden 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. Isoniazidplus 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 cellcounts: 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 isoniazidpreventive 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. *IntJ 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 LTBIin 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 youngchildren 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 InfectDis*, 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. *PLoSMed*, 2011, 8(1): e1000391.
46. Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO'srecommended 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. Performanceof 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 andLung 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 excludeactive pulmonary TB in high TB burden countries: systematic review and meta-analysis. *IntJ 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 individualswith 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 systematicreview 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 anadolescent 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 sideeffects 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 with4 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 for9 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. Threemonths 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 ofa 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. Exposureto 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 andisoniazid 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. Pharmacokineticinteraction 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 fortuberculosis 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 ofsafety and effectiveness of isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant women onART 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 arthropathyof 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 outcomesfollowing 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 ofquinolone 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 andrisk 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).

РОЗДІЛ 7. ВЕДЕННЯ ТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 5 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ВЕДЕННЯ ТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, 2022).

Рекомендації

Підходи до діагностики

7.1 У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень слід використовувати Xpert MTB/RIF Ultra як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину з використанням зразків мокротиння, назофарингеального аспірата, шлункового аспірата або калу, а не мікроскопію/посів мазка та фенотипічне тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ).

(Оновлена наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних стосовно точності тесту з використанням зразків калу та шлункового аспірата; низька якість доказових даних стосовно точності тесту з використанням зразків мокротиння; дуже низька якість доказових даних стосовно точності тесту з використанням назофарингеального аспірата)

7.2 У дітей з можливим ТБ легень, які відвідують ЗОЗ, для діагностики ТБ легень можна використовувати інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування.

(Нова тимчасова умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Схеми лікування

7.3 Дітям і підліткам віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак мультирезистентного або рифампіцин-резистентного ТБ (ЛС/Риф ТБ) слід призначати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR).

(Нова наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

7.4 У дітей і підлітків з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим ТБ менінгітом (без підозри або ознак ЛС/Риф ТБ) 6-місячна інтенсивна схема (6HRZEto) може використовуватися як альтернатива 12-місячної схеми (2HRZE/10HR).

7.5 *(Нова умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*. У дітей з ЛС/Риф ТБ віком до 6 років можна використовувати цілком пероральну схему лікування, що містить бедаквілін.

(Нова умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

7.6 У дітей із ЛС/Риф ТБ віком до 3 років деламанід можна використовувати в складі триваліших схем лікування.

(Нова умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

7.7 В умовах високого тягаря ТБ може застосовуватися децентралізація протитуберкульозних послуг дітям і підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або перебувавшим у контакті з хворим на ТБ.

(Нова умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

7.8 На додачу до стандартних протитуберкульозних послуг дітям і підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або перебувавшим у контакті з хворим на ТБ можуть надаватися інтегровані сімейно-орієнтовані послуги.

(Нова умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Із приблизно 1,1 мільйона дітей, у яких щорічно розвивається ТБ, лише 399 000 (36,5 %) було зареєстровано в НПБТ у 2020 році. Недовиявлення випадків ТБ найчастіше зустрічається серед дітей віком до 5 років: діагноз був встановлений тільки у 27,5 % хворих дітей з цієї вікової групи. Решта випадків залишилися недіагностованими або незареєстрованими. За оціночними даними, у 2020 році від ТБ померли 226 000 дітей у віці до 15 років. Моделювання показало, що 80 % випадків дитячої смерті внаслідок ТБ припадає на дітей віком до 5 років і що 96 % дітей, які померли від ТБ, не отримували лікування.

Низький рівень виявлення випадків захворювання серед дітей (молодшого віку) обумовлений декількома чинниками: олігобацилярністю ТБ у дітей цієї вікової групи та недостатньою концентрацією збудника у зразках для виявлення за допомогою існуючих тестів; відсутністю чутливого діагностичного експрес-тесту; проблемами зі збиранням відповідних зразків з дихальних шляхів для бактеріологічного підтвердження; помилковою діагностикою через збіг неспецифічних симптомів ТБ з іншими поширеними дитячими захворюваннями. Діти часто вперше звертаються по медичну допомогу на рівні первинної медичної допомоги, де може бути недостатньо поінформованості та можливостей для діагностики й лікування дітей з ТБ (це охоплює можливості для збирання зразків, доступ до бактеріологічних тестів та радіологічних досліджень, а також можливості та переконливість клінічної діагностики, якщо бактеріологічний аналіз недоступний або дає негативний результат). Крім того, протитуберкульозні послуги для дітей часто сильно централізовані на вторинному або третинному рівнях системи охорони здоров'я та управляються у вертикальний, неінтегрований спосіб. Скринінг на ТБ часто не включається систематично до клінічних алгоритмів охорони здоров'я дітей.

У цьому розділі містяться дві нові рекомендації, що стосуються діагностики ТБ в дітей і підлітків. Вони стосуються використання тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата та калу для діагностики ТБ легень і визначення резистентності до рифампіцину у дітей, а також використання інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування в рамках діагностики ТБ легень у дітей. До 2022 року Xpert Ultra вже рекомендувався для використання зі зразками назофарингеального аспірата

[23] Алгоритми ухвалення рішення про лікування визначаються як: Блок-схема, в якій бали, засновані на фактичних даних, розподіляються за мікробіологічними, клінічними та рентгенологічними ознаками, що дозволяє клініцистам ухвалювати рішення про початок лікування ТБ в дітей.

та мокротиння; отже, рекомендація 2022 року розширює кількість зразків, які можна використовувати, й погоджує це з рекомендацією ВООЗ щодо тесту Xpert MTB/RIF (який ВООЗ рекомендує використовувати у зразках шлункового та назофарингеального аспірата, мокротиння та калу для діагностики ТБ легень й визначення резистентності до рифампіцину).

7.1. Використання тесту Xpert MTB/RIF Ultra зі зразками шлункового аспірата та калу для діагностики ТБ легень й резистентності до рифампіцину

Рекомендація:

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень слід використовувати Xpert Ultra як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину з використанням зразків мокротиння, назофарингеального аспірата, шлункового аспірата або калу, а не мікроскопію/посів мазка та фенотипічне тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ).

(Оновлена наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних стосовно точності тесту з використанням зразків калу та шлункового аспірата; низька якість доказових даних стосовно точності тесту з використанням зразків мокротиння; дуже низька якість доказових даних стосовно точності тесту з використанням назофарингеального аспірата)

Примітки

- Рекомендація щодо використання тесту Xpert Ultra для визначення резистентності до рифампіцину за зразками калу та шлункового аспірата була екстрапольована з поточних рекомендацій щодо його використання з іншими типами зразків.

- Необхідно зважати на прйнятність і доцільність досліджень як зразків калу, так і шлункового аспірата.У Настанові з експрес-діагностики 2020 року та в оновленні 2021 року як пріоритет досліджень зазначено оцінювання діагностичної точності тесту Xpert Ultra для діагностики ТБ легень зі зразками шлункового аспірата або калу в дітей. Тому було проведено систематичний огляд і метааналіз для оцінювання використання тесту Xpert Ultra з двома типами зразків, взятих від дітей, а саме на шлунковому аспіраті та калі, для яких на момент проведення засідання ГРН з молекулярних аналізів у грудні 2019 року було недостатньо даних.

Запитання PICO: Чи потрібно використовувати тест Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата або калу у порівнянні з мікробіологічним або комплексним референтним стандартом у дітей віком до 10 років з ознаками та симптомами ТБ легень, які звертаються по допомогу до медичних закладів, для діагностики ТБ легень та резистентності до рифампіцину?

Докази: У рамках підготовки до засідання ГРН з ведення ТБ в дітей і підлітків було проведено оновлений огляд точності тестів Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для діагностики ТБ в дітей. Систематичний пошук літератури було проведено в січні 2021 року. У цьому оновленні основна увага приділялася точності тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата або лаважу та калу для діагностики ТБ легень та резистентності до рифампіцину в дітей віком до 10 років. Було виявлено дев'ять

досліджень, у яких оцінювалася діагностична точність тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата та/або калу в дітей. Для метааналізу було використано шість досліджень (653 учасників), у яких було використано зразки зі шлунка та шість досліджень (1278 учасників) — за зразками калу. Огляд показав, що зі зразками шлункового аспірата чутливість тесту Xpert Ultra становила 64% у дітей віком 0-9 років у порівнянні з референтним мікробіологічним стандартом, а специфічність дорівнювала 95 %. Щодо калу, то чутливість тесту Xpert Ultra становила 53 % в дітей віком 0–9 років у порівнянні з референтним мікробіологічним стандартом, а специфічність дорівнювала 98%. Оцінки чутливості в порівнянні з комплексним референтним стандартом були нижчими для обидвох типів зразків. Не було проведено досліджень для оцінювання діагностичної точності тесту Xpert Ultra задля визначення резистентності до рифампіцину з використанням зразків шлункового аспірата чи калу.

З дев'яти досліджень у восьми (89%) повідомлялося про частку позитивних результатів тесту Xpert Ultra, які були слідовими результатами. У цих восьми дослідженнях із загальної кількості позитивних результатів тесту Xpert Ultra частка (виражена у відсотках) слідових результатів тесту Ultra коливалася в межах 0-66 % (медіана 52 %) у дослідженнях, у яких оцінювали зразки зі шлунка, й у межах 0-84% (медіана 52 %) у дослідженнях, у яких оцінювали зразки калу.

Міркування ГРН: Члени ГРН визнали, що всі тести на ТБ, включно з мікробіологічними референтними стандартами (зазвичай посів або Xpert Ultra зі зразками з дихальних шляхів), мають субоптимальну чутливість у дітей через олігобацилярний характер хвороби в цій віковій групі. Тож, група підкреслила, що позитивний результат тесту точно визначає випадок захворювання на ТБ, але негативний результат не виключає хвороби. Оскільки в жодному дослідженні не оцінювалася діагностична точність тесту Xpert Ultra для визначення резистентності до рифампіцину в дітей, висновки щодо використання Xpert Ultra для діагностики резистентності до рифампіцину ґрунтувалися на даних, отриманих у дорослих, що були оцінені для настанови щодо еспрес-діагностики 2020 року. Члени ГРН погодилися, що бажані ефекти тесту з використанням обидвох типів зразків є помірними, але значними для визначення резистентності до рифампіцину через великий вплив на обрання ефективного лікування в разі виявлення резистентності до рифампіцину. Група зазначила, що хибнонегативні результати потрібно інтерпретувати в контексті клінічної картини, й клініцисти не повинні використовувати лише негативний результат тесту для виключення захворювання. ГРН дійшла висновку, що баланс ефектів свідчить на користь використання цього тесту (з огляду як на помірні бажані ефекти, так і на незначні небажані ефекти), ґрунтуючись на доказах помірної якості як зі зразками шлункового аспірата, так і зі зразками калу.

ГРН дійшла висновку, що для збирання зразків шлункового аспірата потрібно більше часу та ресурсів, пов'язаних із навчанням, і що ця процедура також часто потребує госпіталізації. Обробка калу може потребувати додаткового часу для підготовки зразка, залежно від методу обробки. Група вирішила порівняти вартість проведення тестів з різними типами зразків із непроведенням тесту.

Хоча досліджень економічної ефективності аспірації шлункового вмісту не

проводилося, в одному дослідженні економічної ефективності було порівняно аналіз калу з клінічною діагностикою на первинному рівні медичної допомоги в Уганді, припускаючи, що жодні зразки з дихальних шляхів не будуть збиратися без направлення до лікарні або інвазивного взяття зразків. У порівнянні з цим стандартом лікування аналіз калу був ефективнішим, але й дорожчим. Члени ГРН визнали, що тест Xpert Ultra на зразках калу стає рентабельним навіть за рівня поширеності ТБ в 3 % за нульової ставки дисконтування (практика дисконтування майбутніх наслідків для здоров'я). Програмні аспекти цієї рекомендації, зокрема важливість мікробіологічного підтвердження та визначення резистентності до рифампіцину, підтверджують економічну ефективність тестування калу. Отже, група дійшла висновку, що докази, ймовірно, свідчать на користь проведення тесту Xpert Ultra зі зразками калу.

З точки зору прийнятності, попри те, що було встановлено, що збирання зразка шлункового аспірата є інвазивною процедурою (яка може бути неприємною для дітей), група визнала, що ця процедура, ймовірно, прийнятна для дітей, осіб, які здійснюють за ними догляд, і медичних працівників, зважаючи на роль цієї процедури для отримання бактеріологічного підтвердження в закладах вищого рівня. ГРН наголосила на важливості неінвазивності зразків калу для бактеріологічного дослідження для діагностики ТБ у дітей та погодилася з тим, що цей тип зразка прийнятний для всіх відповідних зацікавлених сторін, включно з медичними працівниками, лаборантами, батьками та дітьми.

Група погодилася з тим, що, попри вимоги до навчання та навичок медичних працівників, використання тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата, ймовірно, рентабельне, особливо на вищих рівнях системи охорони здоров'я. Більшість членів групи визнала, що використання тесту Xpert Ultra зі зразками калу можна впровадити на всіх рівнях системи охорони здоров'я.

Міркування щодо підгруп

Діти з тяжким гострим станом неповноцінного харчування (ТГНХ): були виявлені чотири дослідження (з 259 учасниками, з яких 9 хворіли на ТБ) за участю дітей з ТГНХ із використанням тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата та три дослідження (428 учасників, 19 з ТБ) з використанням тесту Xpert Ultra зі зразками калу. Метааналіз щодо зразків калу в дітей з ТГНХ показав таку саму точність, як і загальний аналіз (чутливість 63,2 %, специфічність 98,5 %). Метааналіз щодо шлункового аспірата не міг бути виконаний через недостатність даних.

Діти, які живуть з ВІЛ-інфекцією: були виявлені чотири дослідження (99 учасників, з яких 8 хворіли на ТБ) за участю дітей, які живуть з ВІЛ, із використанням тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата та два дослідження (100 учасників, 3 з ТБ) з використанням тесту Xpert Ultra зі зразками калу. Метааналіз щодо зразків калу або шлункового аспірата не міг бути проведений для дітей, які живуть з ВІЛ, через недостатність даних.

Вікові підгрупи: аналіз вікових підгруп був проведений фахівцями з систематичного огляду літератури.

- Для зразків шлункового аспірата від дітей віком до 1 року об'єднана чутливість і специфічність Xpert Ultra (95 % ДІ) становила відповідно 67,3% (43,5–84,6) та 94,0% (84,7–97,8) (5 досліджень, 182 учасники; докази низької якості (чутливість) та помірної якості. У дітей віком 1–4 роки об'єднана чутливість і специфічність тесту Xpert Ultra (95 % ДІ) становила відповідно 71,5 % (40,0–90,4) і 94,0 % (73,8–98,9) (4 дослідження, 327 учасників; докази низької якості.
- Для зразків калу від дітей віком до 1 року об'єднана чутливість і специфічність тесту Xpert Ultra (95% ДІ) становила відповідно 65,2% (33,7–87,3) і 96,2% (88,9–98,7) (4 дослідження, 295 учасників; докази дуже низької якості (чутливість) та помірної якості (специфічність). У дітей віком 1–4 роки об'єднана чутливість і специфічність тесту Xpert Ultra (95% ДІ) дорівнювали відповідно 43,3% (27,1–61,2) і 97,1% (74,8–99,7) (3 дослідження, 331 учасник; докази дуже низької якості (чутливість) та низької якості (специфічність). Невелика кількість дітей віком до 1 року та у віковій групі 1–4 роки для обидвох типів зразків обмежувала впевненість у точності оцінок для цих вікових груп.

Систематичний огляд не виявив досліджень, у яких би оцінювали тест Xpert Ultra з використанням зразків шлункового аспірата або калу від дітей з тяжкою пневмонією.

Тест Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата, калу, НГА та мокротиння (відхаркуваного або індукованого) можна використовувати у всіх підгрупах дітей за супутньою патологією та віком, згаданих у цьому розділі, як початковий тест для діагностики ТБ легень у дітей, якому віддається перевага.

Міркування щодо впровадження

Щоб оптимізувати точність діагностики зі всіма типами зразків, необхідно забезпечити збирання зразків та їхню якість.

Зразки шлункового аспірата: Для збирання шлункового аспірата в дітей потрібний навчений персонал і доступ до витратних матеріалів. Збирання шлункового аспірата може також потребувати госпіталізації й, отже, може бути неможливим на нижчих рівнях системи охорони здоров'я. Ця процедура вважається інвазивною, виконується натще й може бути неприємоною та менш прийнятною для дітей і батьків (опікунів) або мати несприятливі наслідки. Системи направлення пацієнтів мають бути функціональними, щоб гарантувати, що діти, яким необхідно пройти тестування з використанням шлункових зразків, будуть скеровані на належний рівень надання медичної допомоги.

Зразки калу: Перевага збирання зразків калу полягає в тому, що ця процедура неінвазивна, й медичні працівники та особи, які здійснюють догляд за дітьми, зазвичай сприймають збирання таких зразків як просте та здійсненне, незалежно від клінічного стану дитини. Можливим недоліком є те, що діти не можуть випорожнюватися на вимогу, що призводить до затримки збирання зразків. Підвищення обізнаності та інформування осіб, які здійснюють догляд за дітьми, про кал як про відповідний зразок для тестування на ТБ має важливе значення для підвищення прийнятності та впровадження аналізу цього типу зразків. Обробка калу також є прийнятною процедурою для лаборантів і вважається належною альтернативою зразкам мокротиння. У дослідженнях, включених у систематичний

огляд, повідомлялося про відносно високі показники невизначених результатів тесту Xpert Ultra (включно з помилками, недійсними результатами або відсутністю результатів). Ці показники коливалися від менш ніж 1 % до 10 %, і можуть залежати від використовуваного методу пробопідготовки калу.

Методи обробки калу: Аналіз попередніх результатів прямого порівняння трьох методів пробопідготовки калу, що не передбачають центрифугування, в поєднанні з тестом Xpert Ultra був проведений для надання інформації стосовно використання тесту Xpert Ultra зі зразками калу. Серед досліджених методів був метод оптимізованої цукрозної флотації, простий одноетапний метод обробки калу та використання набору для пробопідготовки калу. Результати, що були наявні на момент проведення засідання ГРН, показали подібні функціональні характеристики тесту Xpert Ultra з трьома методами аналізу калу з погляду чутливості та специфічності. Усі методи виявилися простими для персоналу на рівні референс-лабораторії та мали високий бал простоти застосування. Проте більшість користувачів вважали, що ці методи не можуть виконуватися нелабораторним персоналом (наприклад, медсестрами) в закладах первинної медичної допомоги, в яких немає лабораторії. Загалом простий одноетапний метод обробки калу проедмонстрував переваги, адже він не потребує додаткового обладнання та порівнянний з підготовкою мокротиння для тестування за методом Xpert Ultra. Набір для пробопідготовки все ще перебуває на стадії прототипу, але не буде виведений в комерційний обіг; метод оптимізованої цукрозної флотації все ще перебуває на стадії валідації, і в найближчому майбутньому передбачається перетворення його на формат набору для спрощення деяких етапів. Отже, можна використовувати будь-який із наявних методів пробопідготовки калу, що не передбачають центрифугування, залежно від місцевих переваг і лабораторної інфраструктури.

Таблиця 7.1

Оптимізована цукрозна флотація	**Простий одноетапний метод обробки калу (SOS)**
0,5 г калу емульгують в 10 мл розчину Шезера (56% розчин цукрози в дистильованій воді) за допомогою дерев'яних паличок та ручного струшування, після чого відстоюють протягом 30 хвилин.	0,8-1 г (сформованого) або 2 мл (рідкого) калу додають безпосередньо у флакон з реагентом Ultra Sample Reagent.
Супернатант (0,5 мл) змішують з реагентом Ultra Sample Reagent	0,8-1 г (сформованого) або 2 мл (рідкого) калу додають безпосередньо у флакон з реагентом Ultra Sample Reagent.
Процедура має помірний ризик утворення аерозолів і має виконуватися в боксі біобезпеки.	Процедура має низький ризик утворення аерозолів і може виконуватися з дотриманням тих самих запобіжних заходів, що і з тестування Xpert MTB/RIF або Ultra зі зразками мокротиння

Слідові результати тесту Xpert Ultra: Слідові результати є поширеними в разі використання тесту Xpert Ultra зі всіма типами зразків від дітей, що пов'язане з олігобацилярністю ТБ у дітей. Для дітей та ЛЖВ, які проходять обстеження на ТБЛ, а також для осіб, які проходять обстеження на позалегеневий ТБ, результат тесту Ultra «виявлено сліди комплексу *M. tuberculosis*» вважається бактеріологічним підтвердженням ТБ. Це міркування має важливі програмні наслідки з огляду на ризик захворюваності та смертності в цих групах населення. Слідові результати не дозволяють визначення резистентності до рифампіцину; тому в осіб з високою ймовірністю медикаментозної резистентності може знадобитися збирання альтернативних зразків для виконання тесту Xpert Ultra.

Моніторинг та оцінювання

Рекомендується моніторинг збирання зразків за типом зразка, діагностичним тестом, результатом і клінічним діагнозом у реєстрі ТБ лабораторій (або його аналогу) на національному рівні. Результати мають бути зареєстровані в реєстрі ТБ.

Для країн з електронними системами реєстрації та звітування випадків ВООЗ рекомендує виконувати рутинну реєстрацію та звітність стосовно ТБ у дітей і підлітків за п'ятирічними віковими інтервалами (тобто 0–4, 5–9, 10–14, 15–19 років).

7.2. Алгоритми прийняття рішення про лікування ТБ легень у дітей віком до 10 років

Проміжна рекомендація

У дітей з можливим ТБ легень, які відвідують ЗОЗ, для діагностики ТБ легень можна використовувати інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування.

(Нова тимчасова умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Примітки

- Термін «Імовірний ТБ» стосується людини, в якої є симптоми та/або ознаки, що вказують на ТБ.
- За можливості, складовою інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування має бути бактеріологічне підтвердження з використанням рекомендованих ВООЗ діагностичних експрес-тестів і відповідних зразків від дітей (включно зі зразками калу, назофарингеальним аспіратом, індукованим або відхаркуваним мокротинням чи шлунковим аспіратом).
- Ця тимчасова рекомендація залишатиметься чинною протягом 24 місяців після публікації цієї настанови, після чого буде розглянуто нові докази.

Обґрунтування та докази

Діагностика ТБ в дітей ґрунтується на ретельному оцінюванні всіх даних, отриманих з ретельного аналізу анамнезу, клінічного обстеження та відповідних досліджень. Хоча для діагностики ТБ в дітей існують різні алгоритми та системи оцінювання, вони не піддавалися систематичному оцінюванню. Існує потреба в заснованих на фактичних даних, практичних алгоритмах ухвалення рішення про лікування, що ідеально підходять для різних умов з різним доступом до діагностичних тестів та РГК.

Запитання PICO: Чи потрібно використовувати інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування для діагностики ТБ легень чи мікробіологічне дослідження у порівнянні з комплексним референтним стандартом у дітей віком до 10

років з ймовірним ТБ легень, які відвідують ЗОЗ?

Докази: Щоб задовольнити потребу в оцінюванні та розробці заснованих на фактичних даних інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування, що ідеально підходять для різних умов з різним доступом до діагностичних тестів та рентгенологічного дослідження, було проведено метааналіз набору ІДП. Задля аналізу чутливості і специфічності алгоритмів ухвалення рішення про лікування (або балів) під час виявлення ТБ легень за оновленими визначеннями клінічних випадків для класифікації внутрішньогрудного ТБ в дітей була сформована метакогорта ІДП, що складалася з даних обстежень дітей віком до 10 років. Дані були запитані в дослідників у лютому 2021 року. Дані для ІДП були отримані з декількох досліджень, проведених у географічно різноманітній групі країн із високим тягарем ТБ. Чутливість і специфічність алгоритму оцінювалися в порівнянні з алгоритмом «Юніон Деск Гайд» (Union Desk Guide Algorithm).

Щоб повною мірою використовувати наявні дані для порівняння ефективності цих алгоритмів у різних умовах, відсутні змінні були підставлені, різнорідні визначення змінних були згорнуті, а в алгоритми або бали були внесені невеликі модифікації, щоб дозволити використовувати змінні, наявні в ІДП. Усього було включено 14 досліджень, що охоплювали 5494 медичні картки, з яких 4811 медичних карток були включені в аналіз. Були включені дослідження з 13 країн (включно з 12 країнами із високим тягарем ТБ, ТБ/ВІЛ та/або МЛС ТБ) з 5 із 6 регіонів ВООЗ. Медіана віку когорти в метааналізі, використаному для інформування про цю рекомендацію, становила 26 місяців (міжквартильний діапазон 13,4–58,3); 38% дітей хворіли на ТБ, з них 30 % випадків були підтверджені бактеріологічно; 20% дітей жили із ВІЛ-інфекцією; й 14% мали ТГНХ.

Міркування ГРН: ГРН вважає, що алгоритми з клінічними критеріями відіграють важливу роль в ухваленні рішень щодо початку лікування ТБ в дітей, особливо на периферійних рівнях системи охорони здоров'я. Члени ГРН дійшли єдиної думки про необхідність і важливість розробки алгоритмів ухвалення рішення про лікування ТБ для усунення прогалин у виявленні випадків ТБ в дітей. Важливою перевагою доказових (оскільки вони надають змодельовану вагу характеристикам клінічного обстеження) алгоритмів є те, що цей процес моделювання дозволяє вказати вагу певних клінічних ознак, а не ґрунтується виключно на думці експертів. Група підкреслила, що ІДП були здебільшого отримані із закладів третинного рівня, де частка дітей з підтвердженим ТБ є вищою, ніж на рівні районних лікарень або первинної медичної допомоги. Було визнано, що ІДП має високий рівень неоднорідності. Проведення метарегресійного аналізу за рівнями системи охорони здоров'я не було можливим через обмежену кількість досліджень.

ГРН дійшла висновку, що жоден з оцінених алгоритмів не був оптимальним з погляду чутливості чи специфічності разом із дуже низькою якістю доказових даних. ГРН також зазначила, що алгоритми з високою чутливістю (тобто малою кількістю хибнонегативних результатів) зазвичай мають низьку специфічність (тобто велику кількість хибнопозитивних результатів) і навпаки. Група розглянула наслідки хибнонегативних і хибнопозитивних висновків, заснованих на інтегрованих алгоритмах ухвалення рішення про лікування, й погодилася з тим, що дуже важливо не допустити пропуску діагнозу ТБ в дитини, хворої на ТБ, заважаючи на велике недовиявлення та наслідки пропущеного діагнозу ТБ.

Члени ГРН також визнали за пріоритет потребу скорочення кількості хибнонегативних результатів, допускаючи водночас певний ступінь гіпердіагностики, а також обмежуючи непотрібне направлення пацієнтів на вищі рівні та проведення непотрібних аналізів для дітей. Члени ГРН дійшли висновку, що загальна рекомендація з операційною настановою щодо використання доказових алгоритмів, що поєднують використання експрес-діагностики з клінічними ознаками, дозволить медичним працівникам, у тому числі в умовах з обмеженим доступом до діагностичних засобів, ухвалювати рішення щодо початку лікування ТБ в дітей.

ГРН постановила, що для тимчасової умовної рекомендації знадобиться період у 24 місяці для: організування та проведення досліджень для отримання нових даних, включно з дослідженнями для зовнішньої валідації алгоритмів, дослідженнями з впровадження/експлуатації, дослідженнями з моделювання для визначення потенційного впливу алгоритмів ухвалення рішення про лікування та якісними дослідженнями клініко-економічної доцільності та прийнятності для медичних працівників і сімей пацієнтів.

Рисунок 7.1. Алгоритм А (для умов якщо є можливість проведення рентгенологічного досліження органів грудної клітки, РГК)

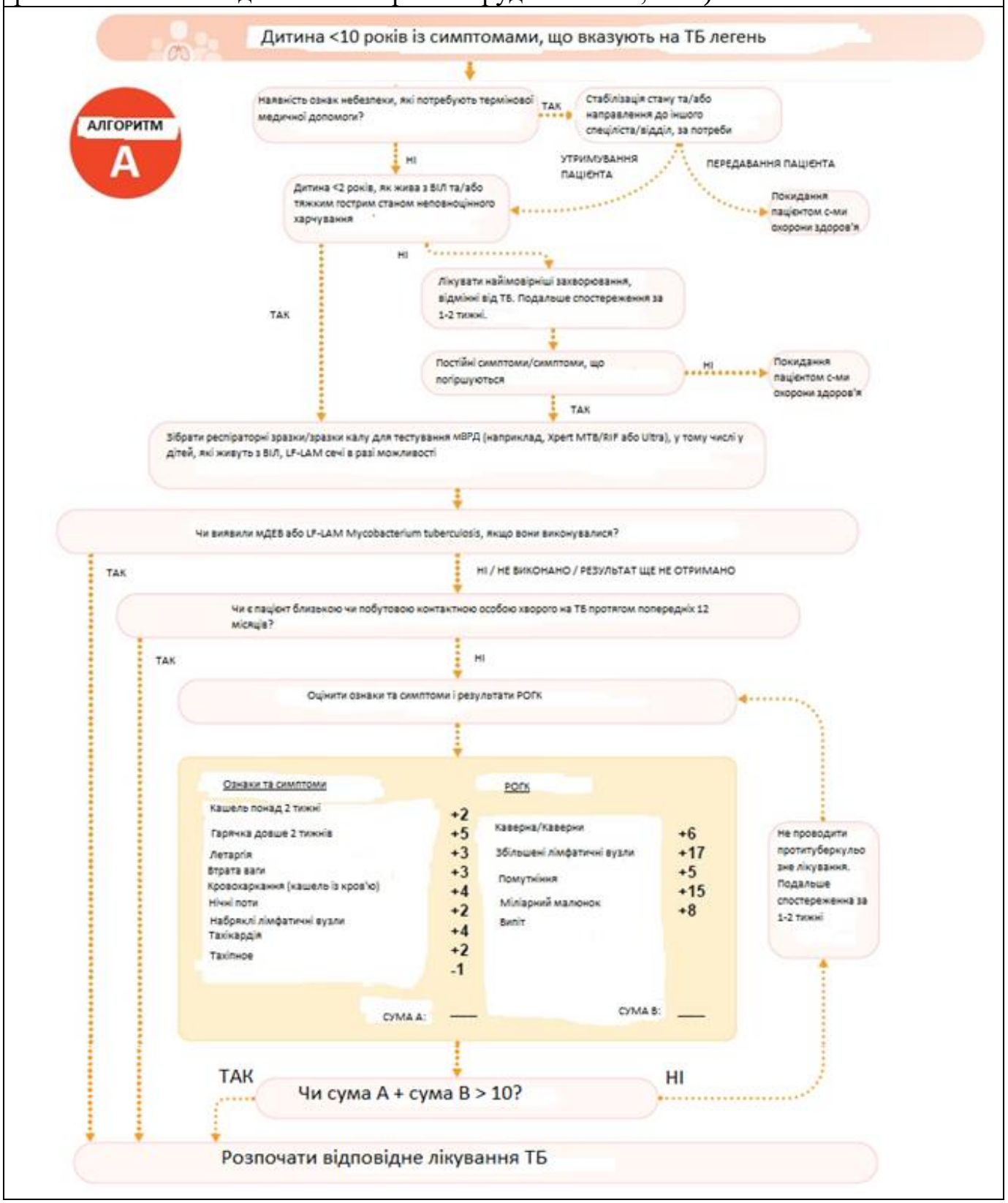
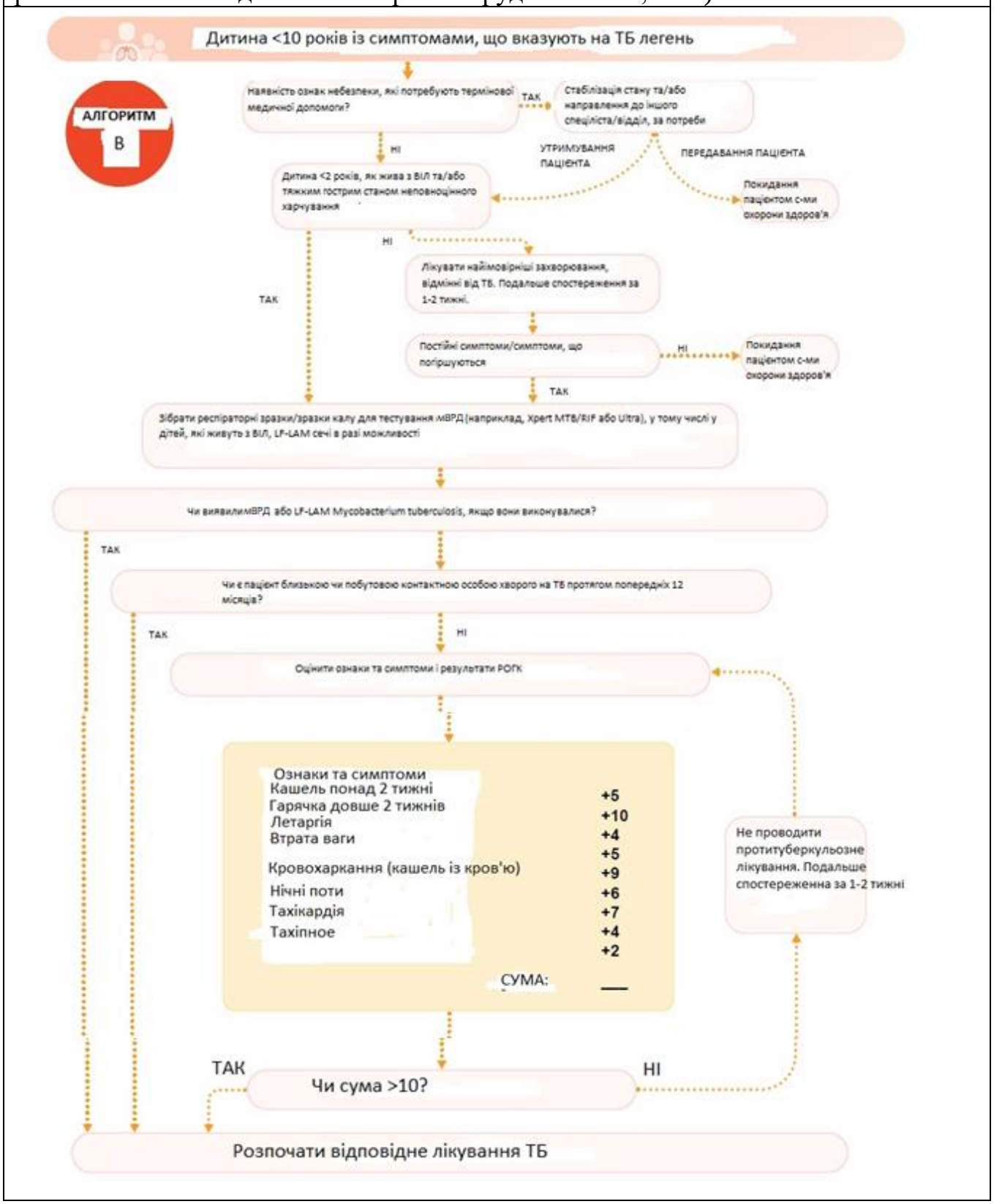


Рисунок 7.2. Алгоритм В (для умов якщо немає можливості проведення рентгенологічного досліження органів грудної клітки, РГК)



Алгоритми А і В були розроблені для допомоги медичним працівникам в оцінюванні дітей, доставлених до закладів охорони здоров'я через занепокоєння батьків або осіб, які здійснюють догляд за дітьми, щодо їхніх симптомів, або для контактних осіб дитячого віку, які мали позитивний результат скринінгу (за симптомами або шляхом РГК) та в яких імовірний ТБ (кашель, гарячка, погане харчування або анорексія

безперервно впродовж понад 2 тижнів), втрата ваги або погана прибавка у вазі, стомлюваність, зниження грайливості або зниження активності).

Ці алгоритми не призначені для використання як інструкції з ведення дітей, виявлених за допомогою активних стратегій виявлення випадків, або для обстеження безсимптомних дітей, у яких виявлено високий ризик контакту хворий на заразний ТБ, а також для виявлення позалегеневого ТБ.

Першим кроком в обидвох алгоритмах є визначення наявності в дитини ознак і симптомів, що вказують на невідкладну проблему зі здоров'ям. У дітей віком до 5 років ці ознаки та симптоми зазвичай належать до «небезпечних ознак». Важливі ознаки небезпеки та пріоритетності описані в 7.1

Таблиця 7.2. Ознаки небезпеки та пріоритетності тяжкого захворювання або порушення здоров'я в дітей віком до 10 років

Ознаки небезпеки та пріоритетності тяжкого захворювання або порушення здоров'я в дітей віком до 10 років

Вік <5 років	**Вік 5-9 років**	**Усі діти віком до 10 років**
Ознаки небезпеки (інтегроване ведення дитячих захворювань)	**Ознаки небезпеки (невідкладне педіатричне сортування, обстеження та лікування)**	**Ознаки пріоритетності**
Шлунково-кишковий тракт/кровоносна система: • Не в змозі їсти чи пити • Невпинне блювання • Ознаки тяжкого зневоднення (запалі очі, дуже повільне відновлення шкіри проби щипка) • Сильна блідість долонь	Шлунково-кишковий тракт/система кровообігу: • Діарея з будь-якими двома ознаками сильного зневоднення (летаргія, непритомність, запалі очі, дуже повільне відновлення шкіри після проби щипка) • Ознаки шоку (холодні кінцівки з часом	• Будь-яка хвора дитина віком <2 місяці • Висока температура (>39 °C) • Сильна блідість • Респіраторний дистрес • Збудження, постійна дратівливість, млявість • ТГНХ
Дихальна система: • Стридор • Сатурація <90%	Дихальна система: • Ускладнене або відсутнє дихання • Тяжка дихальна недостатність	
Нервова система: • Судоми • Глибока млявість, втрата свідомості • Ригідність шиї або випинання джерельця	Нервова система: • Кома (або серйозно знижений рівень свідомості) • Судоми	

За наявності будь-якої з цих ознак, стан дитини потрібно стабілізувати та в разі потреби направити на вищий рівень медичної допомоги. Після стабілізації стану дитини з імовірним ТБ її потрібно продовжувати обстежувати з використанням

алгоритму А або В. Потім дітей із передбачуваним ТБ стратифікують залежно від ризику швидкого прогресування хвороби:
До групи високого ризику належать діти віком до 2 років, які живуть з ВІЛ або з ТГНХ (визначається як Z-оцінка маси тіла до зросту менше за -3 стандартні відхилення або окружність середини плеча менше ніж 115 мм). У таких дітей із групи високого ризику необхідно зібрати респіраторний зразок (відхаркуване або індуковане мокротиння, зразок назофарингеального, шлункового аспірата або калу) для тестування за допомогою мВРД (наприклад, тесту Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra), якщо є така можливість. У дітей, які живуть з ВІЛ, необхідно зібрати зразок сечі та відправити його на аналіз LF-LAM, якщо є така можливість. Якщо результат тесту Xpert або LF-LAM позитивний, потрібно розпочати лікування ТБ. Якщо немає можливості проведення тестування Xpert або LF-LAM, чи якщо результат є негативним, або якщо є затримка перед отриманням результатів, діти з групи високого ризику повинні перейти до наступного кроку в будь-якому алгоритмі.
Діти з нижчим ризиком не мають жодних ознак високого ризику (наприклад, ВІЛ-негативна дитина віком 2 років і старша без ТГНХ). Цих дітей потрібно спочатку обстежити та лікувати за найімовірнішим діагнозом, що ґрунтується на наявних ознаках та симптомах (наприклад, бронхіальна астма, пневмонія, кашлюк, малярія). Зазвичай таке лікування включає курс антибіотиків широкого спектра дії та клінічний огляд за 1-2 тижні. Якщо в дитини зберігаються або погіршуються симптоми під час обстеження за 1-2 тижні, в неї треба зібрати зразки для тестування за допомогою мВРД (наприклад, Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra). Якщо результат тесту Xpert позитивний, потрібно розпочати лікування ТБ. Якщо немає можливості проведення тесту Xpert або результат негативний, або якщо є затримка результатів, дитина повинна перейти до наступного кроку будь-якого алгоритму.
Дітям із невідомим ВІЛ-статусом потрібно пропонувати експрес-тестування на ВІЛ у супроводі дотестового та післятестового консультування відповідно до рекомендацій ВООЗ для дітей з імовріним ТБ або контактом з випадком ТБ. Це дозволяє віднести дитину до відповідної групи.

Під час обстеження дитини з використанням будь-якого алгоритму виконуються такі кроки:

Збираючи анамнез, медичний працівник повинен визначити, чи контактувала дитина з хворим на заразний (підтверджений позитивним результатом тесту Xpert, мазка чи посіву) ТБ легень протягом останніх 12 місяців. Це може охоплювати осередковий або близький контакт поза домом. Якщо дитина контактувала з хворим на ТБ, їй потрібно негайно розпочати АМБТ.
Якщо не виявлено контакту з ТБ, наступним кроком є оцінювання особливостей жовтої частини алгоритму з використанням інформації, зібраної під час збору клінічного анамнезу та фізикального огляду дитини, й РГК, якщо є така можливість. Якщо ознака присутня, зазначається відповідний бал, і бали підсумовуються:
Алгоритм А використовується, як є можливість проведення РГК. Бали за ознаками та симптомами (ліва частина жовтого прямокутника) та РГК (права частина жовтого прямокутника) підсумовуються. РГК можна проводити у будь-який момент обстеження (паралельно або після підрахунку балів). Підсумовуються бали із двох частин жовтого квадрата. Рішення про початок лікування ухвалюється на підставі балів, які перевищують 10. Цього можна досягти, використовуючи лише ліву частину жовтого поля (бал за клінічний анамнез та фізикальний огляд) в очікуванні результату РГК або з урахуванням результату РГК після його

отримання. Рекомендується зробити РГК як складову обстеження, оскільки це важливий інструмент визначення тяжкості захворювання, і навіть для підтвердження альтернативного діагнозу.
Алгоритм В використається, якщо немає можливості виконати РГК. У ньому представлений лише розділ ознак та симптомів, який ґрунтується на клінічному анамнезі та фізикальному огляді (жовта рамка). (Зверніть увагу, що бали в цьому розділі відрізняються від балів в Алгоритмі А.) Рішення про початок лікування ухвалюється на підставі балів, які перевищують 10.

• У будь-якому алгоритмі, якщо загальний бал дитини перевищує 10 років, дитині потрібно розпочати лікування ТБ за схемою, рекомендованою ВООЗ.

• Якщо сума балів дорівнює 10 або менше, дитині не потрібно розпочинати АМБТ, слід повторити обстеження за 2-3 тижні.

Приклад оцінювання за допомогою Алгоритму А

➔ Якщо у дитини спостерігається кашель протягом понад 2 тижні (+ 2 бали), млявість (+3 бали), тахікардія (+ 2 бали) та жодна із зазначених рентгенологічних ознак на РГК (каверни, збільшення лімфатичних вузлів, затемнення, міліарна картина або випіт), дитина отримує 7 балів, і їй не потрібно починати лікування ТБ. Дитину потрібно лікувати за найімовірнішим альтернативним діагнозом і повторно обстежити за 1-2 тижні.

➔ Якщо в дитини спостерігається втрата ваги (+ 3 бали), збільшення лімфатичних вузлів (+4 бали) та затемнення на РГК (+5 балів), дитині присвоюється 12 балів, їй потрібно розпочинати лікування ТБ.

Приклад оцінювання за допомогою Алгоритму В

➔ За наявності у дитини кашлю понад 2 тижні (+5 балів), гарячки протягом 5 днів (0 балів, оскільки менше ніж 2 тижні) та тахіпное (+2 бали) дитині присвоюється 7 балів, і їй не потрібно розпочинати лікування ТБ. Дитину потрібно лікувати за найімовірнішим альтернативним діагнозом і повторно оцінити за 1-2 тижні.

➔ За наявності в дитини кашлю понад 2 тижні (+5 балів), схуднення (+5 балів) та збільшення лімфатичних вузлів (+7 балів) дитині присвоюється 17 балів , і їй потрібно розпочинати лікування ТБ.

Після ухвалення рішення про лікування ТБ медичний працівник повинен виконати два додаткові обстеження, задля вибору схеми лікування:

- Оцінювання чинників ризику для дитини з ЛС ТБ: ЛС ТБ потрібно розглядати, якщо є:

1. контакт з пацієнтом, у якого підтверджений або ймовірний ЛС ТБ;
2. погана відповідь на терапію першого ряду за 2-3 місяці; або
3. попереднє лікування ТБ за останні 12 місяців.

Дітей з чинниками ризику ЛС ТБ потрібно за необхідності спрямовувати на відповідний рівень медичної допомоги.

- Визначення наявності в дитини тяжкого або легкого захворювання для вибору

схеми лікування: легкий ТБ легень визначається як внутрішньогрудний ТБЛ без обструкції дихальних шляхів; та неускладнений ТБ з плевральним випотом, олігобацилярний некавернозний процес, обмежений однією часткою легень та без міліарних проявів малюнка.

Коментар робочої групи
З огляду на поточні ресурсні та кадрові спроможності системи охорони здоров'я України (на рівні ЗОЗ є можливість проведення РГК – безоплатно для пацієнтів в рамках програми медичних гарантій) члени робочої групи рекомендують Алгоритм А як пріоритетний для встановлення діагнозу ТБ у дітей віком до 10 років.

Міркування щодо підгруп
Для ВІЛ-позитивних дітей віком до 10 років сукупна чутливість розглянутих алгоритмів коливалася від 24% до 92%, а сукупна специфічність — від 15 % до 87 %.
Для дітей з ТГНХ сукупна чутливість коливалася від 33 % до 93 %, у той час як сукупна специфічність коливалася від 10% до 88%.
Для немовлят віком до 1 року сукупна чутливість коливалася від 17 до 93 %, а сукупна специфічність - від 13% до 86%
Члени ГРН наголосили на необхідності розробки спеціальних доказових алгоритмів прийняття рішення про лікування для певних підгруп із високим ризиком швидкого прогресування ТБ, включно з дітьми, які живуть з ВІЛ, дітьми з ТГНХ та немовлятами, якщо це можливо.
Міркування щодо впровадження
Направлення пацієнтів на вищі рівні надання медичної допомоги: Важливо з використанням алгоритмів визначити критерії направлення дітей із діагнозом ТБ легень з периферійних рівнів системи охорони здоров'я. Потребують направлення, зокрема, немовлята, та дітиз імовірним ЛС ТБ у регіонах із високою поширеністю ЛС ТБ. Дітей із тяжкою гострою пневмонією необхідно направляти на відповідний рівень надання медичної допомоги для проведення оксигенотерапії, у той час як дітям з ТГНХ необхідно забезпечити відповідну нутритивну підтримку. Високий рівень підозри важливий серед немовлят із гострими симптомами, які є контактними особами хворих із бактеріологічно підтвердженим ТБ, щоб якнайшвидше розпочати лікування, а не чекати, доки симптоми розвинуться. Це пов'язано з можливістю швидкого погіршення клінічного стану новонароджених і тяжкого перебігу ТБ.
Клінічний моніторинг дітей, які розпочали лікування ТБ: Важливо визнати, що перевага достатньої чутливості алгоритмів для виявлення та лікування дітей з ТБ означатиме, що деякі діти, які не мають ТБ, отримуватимуть АМБТ. Ризик тяжких побічних реакцій на лікарські засоби в дітей дуже низький; короткі схеми лікування нетяжкого ТБ ще більше знижують ризики, пов'язані з лікуванням. Проте вкрай важливо спостерігати за дітьми, які розпочали лікування ТБ, й направляти їх для діагностики інших захворювань і для відповідного лікування, якщо вони не відповідають на лікування ТБ протягом 1 місяця.
Впровадження в умовах високого тягаря ЛС ТБ: Інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування можуть бути впроваджені в умовах високого тягаря ЛС ТБ.

Бактеріологічне підтвердження з використанням відповідних зразків від дітей і рекомендованих ВООЗ діагностичних експрес-тестів (зокерма, Xpert MTB/RIF або Ultra) має вирішальне значення для дітей, які в анамнезі контактували gпацієнтом, в якого підтверджений або дуже ймовірний ЛС ТБ (включно з хворими на ТБ, які не відповідають на лікування, пацієнтами, які померли внаслідок ТБ під час лікування). Після ухвалення рішення про лікування дитини без бактеріологічного підтвердження ТБ на підставі алгоритму необхідно оцінити чинники ризику для дитини з ЛС ТБ. Клініцистам треба підтримувати високий рівень підозри на ЛС ТБ у цих дітей і гарантувати їхнє належне обстеження/проведення аналізів та ведення.

Моніторинг та оцінювання

Інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування необхідно контролювати й оцінювати щодо їхнього впливу на реєстрацію випадків захворювання та результати лікування.

Не менш важливим є клінічний моніторинг людей із ТБ, які розпочали лікування на підставі клінічних критеріїв, таких як необхідність моніторингу відповіді на лікування (для визначення альтернативного діагнозу в дітей, у яких може бути помилково діагностований ТБ), побічних реакцій та погіршення клінічного стану.

7.3. Діагностика позалегеневого ТБ

Позалегеневий ТБ — це будь-який бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований випадок ТБ з ураженням органів, інших за легені (наприклад, плеври, периферичних лімфатичних вузлів, черевної порожнини, сечостатевого тракту, шкіри, суглобів і кісток, мозкових оболонок). Класифікацію внутрішньогрудної лімфаденопатії як ТБ легень у дітей було оновлено після експертної консультації у вересні 2021 року. Позалегеневий ТБ часто зустрічається в дітей молодшого віку, а також у дітей і підлітків, які живуть із ВІЛ. Оскільки позалегеневий ТБ важче діагностувати, дітей імовірним позалегеневим ТБ, особливо тяжкохворих, потрібно терміново обстежити або перенаправити для обстеження. Симптоми позалегеневого ТБ різняться залежно від локалізації захворювання. Вони зазвичай персистують і прогресують, й можуть бути пов'язані з втратою ваги, поганою прибавкою у вазі і гарячкою.

Клінічне обстеження у всіх випадках імовірного позалегеневого ТБ має враховувати:

- анамнез контактів із ТБ;
- збирання відповідних зразків з ураженої ділянки (включно з СМР, аспіратом лімфатичних вузлів, біоптатом лімфатичних вузлів, плевральною рідиною, перитонеальною рідиною, перикардіальною рідиною, синовіальною рідиною або зразками сечі) для підтверджуючих тестів, включно з мВРД;
- збирання зразків (кал, відхаркуване або індуковане мокротиння, шлунковий або назофарингеальний аспірат) для виявлення ТБ легень (оскільки в дитини одночасно може розвитися легеневий і позалегеневий ТБ);
- РГК та інша візуалізація, залежно від ураженої ділянки;
- тестування на ВІЛ (Таблиця 7.3)

Таблиця 7.3. Рекомендовані дослідження для діагностики позалегеневого ТБ у дітей

Ділянка	Типова клінічна картина	Дослідження

Поширені форми позалегеневого ТБ		
ТБ лімфатичних вузлів (ТБ лімфаденопатія)	Частіше асиметричне, безболісне збільшення лімфатичних вузлів (часто > 2 х 2 см) протягом > 1 місяця, яке відповідає на інше лікування (наприклад, антибіотиками) З утворенням нориць або без них Найчастіше шийні вузли [a]	КТ шиї, грудної, черевної порожнини РГК УЗД Тонкоголкова аспіраційна біопсія або ексцизійна біопсія з гістологічним дослідженням, Xpert MTB/RIF® (Ultra) Тестування респіраторних зразків за допомогою Xpert MTB/RIF® (Ultra)
Плевральний ТБ	Притуплення перкусії та ослаблення дихальних шумів з або без плеврального болю в грудях Без гострого захворювання	РГК УЗД КТ грудної порожнини ТШП/ТВГІ Плевральна пункція з біохімічним аналізом та підрахунком клітин, Xpert MTB/RIF®(Ultra) та культуральне дослідження [b, c] Тестування респіраторних зразків за допомогою Xpert MTB/RIF® (Ultra)
Зазвичай діти віком до 5 років з дисемінованим захворюванням та тяжким перебігом захворювання		
ТБ менінгіт	Підгострий початок (>5 днів) з підвищенням температури, головним болем, блюванням (без попередньої нудоти), яке не приносить полегшення, млявістю чи дратівливістю, порушенням свідомості, судомами, ригідністю потиличних м'язів, випинанням джерельця у дітей молодшого віку, паралічем черепних нервів, особливо за відсутності відповіді на лікування антибіотиками та/або за підвищеного внутрішньочерепного тиску	РГК КТ грудної порожнини Люмбальна пункція з біохімічним аналізом та підрахунком клітин і дослідження Xpert MTB/RIF®(Ultra), зі зразка спино-мозкової рідини[b] МЛСТ головного мозку (бажано) Тестування респіраторних зразків за допомогою Xpert MTB/RIF® (Ultra) ТШП/ТВГІ
Міліарний ТБ [d]	Неспецифічні симптоми постійної лихоманки,	РГК (типовий міліарний малюнок) КТ грудної порожнини

	млявості та виснаження	Тестування респіраторних зразків за допомогою Xpert MTB/RIF® (Ultra) Люмбальна пункція з біохімічним аналізом та підрахунком клітин і дослідження MTB/RIF® (Ultra) зі зразком спино-мозкової рідини для виключення ТБ менінгіту [b] ТШП/ТВГІ
Зазвичай діти віком ≥5 років		
Абдомінальний ТБ	Здуття живота з асцитом або без, або з утвореннями інфільтратів в черевній порожнині Відсутність гострого захворювання	РГК КТ черевної порожнини УЗД черевної порожнини Лапароцентез з біохімічним аналізом та підрахунком клітин і дослідження MTB/RIF® (Ultra) Дослідження перитонеальної рідини методом MTB/RIF® (Ultra) та культурою Виключення ТБ менінгіту (дослідження спино-мозкової рідини) [b] Тестування респіраторних зразків за допомогою Xpert MTB/RIF® (Ultra)
ТБ хребта	Деформація хребта, наявність вузькокутового кіфозу (горб) Можливі слабкість або параліч у нижніх кінцівках, втрата контролю над кишківником або сечовим міхуром	Рентген хребта/КТ або МЛСТ хребта Тонкоголкова аспіраційна біопсія або ексцизійна біопсія з гістологічним дослідженням та дослідженням Xpert MTB/RIF®(Ultra) та культуральним дослідженням
Перикардіальний ТБ	Серцева недостатність Віддалені або приглушені тони серця Верхівковий поштовх погано пальпується	РГК УЗД серця Перикардіальна пункція з дослідженням Xpert MTB/ RIF® (Ultra) та культуральним дослідженням [b] Тестування респіраторних зразків за допомогою Xpert MTB/RIF® (Ultra)
ТБ кісток та суглобів	Обмеження рухів та/або порушена хода Однобічний суглобовий випіт (частіше колінний або кульшовий)	РГК суглоба чи кістки Пункція суглоба або біопсія синовіальної оболонки, мікроскопія, Xpert MTB/RIF(Ultra) або посів[b] Тестування респіраторних зразків за

	Набряк на кінцях довгих кісток або дрібних кісток кисті (дактиліт)	допомогою Xpert MTB/RIF® (Ultra)

[a] Якщо збільшення пахвових лімфовузлів відзначаються з того самого боку, що й щеплення БЦЖ, підозрюють БЦЖ-хворобу
[b] Типові ознаки випоту, що вказують на ТБ (рідина солом'яного кольору, ексудат з високим вмістом білка, лейкоцити (як правило, з переважанням лімфоцитів) за результатами мікроскопії, позитивний результат тесту Xpert MTB/RIF®(Ultra) або посів, або типові ознаки спино-мозкової рідини (високий вміст білка, низький вміст глюкози, лейкоцити (зазвичай переважають лімфоцити) при мікроскопії, позитивний результат тесту Xpert MTB/RIF® (Ultra) або посів)
[c] За наявності гною, підозрюйте емпієму
[d] Міліарний ТБ класифікується як легеневий ТБ, але часто має позалегеневі ознаки, які можуть виникати у будь-якій ділянці тіла

7.3 Скорочення тривалості лікування у дітей і підлітків з нетяжким перебігом ТБ.

Рекомендація:

У дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МЛС/Риф ТБ) потрібно використовувати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR).

(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

Примітки

- Нетяжкий ТБ визначається як: ТБ периферичних лімфатичних вузлів; ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; неускладнений плевральний випіт ТБ етіології або олігобацилярне некавернозне, обмежене однією часткою ураження легені без міліарного малюнка.
- Діти та підлітки, які не відповідають критеріям нетяжкого ТБ, повинні отримувати стандартну шестимісячну схему лікування (2HRZE/4HR) або рекомендовані схеми лікування тяжких форм позалегеневого ТБ.

Використання етамбутолу в перші два місяці лікування рекомендується в умовах високої поширеності ВІЛ-інфекції або резистентності до ізонізиду.

Більшість дітей із ТБ мають менш тяжкі форми захворювання, ніж дорослі. Коротші схеми лікування, ніж ті, що застосовуються в дорослих, можуть бути ефективними для лікування дітей з ТБ, проте наразі відсутні переконливі докази, що підтверджують це. Коротші схеми лікування можуть призвести до зниження витрат для сімей та закладів охорони здоров'я, потенційно меншої токсичності, зниження ризику взаємодії лікарських засобів у дітей, які живуть з ВІЛ, й збільшення прихильності до лікування. Коротші, безпечні та ефективні схеми лікування дітей як із чутливим ТБ, так із ЛС-ТБ, приносять користь дітям з ТБ та їхнім сім'ям і є ключовим втручанням для досягнення цілей Стратегії «Покласти край ТБ», а також цілей, що стосуються

дітей, встановлених на Нараді високого рівня Генеральної Асамблеї ООН щодо боротьби з ТБ у 2018 році. Нові дані нещодавно завершеного дослідження зі скороченого лікування чутливого ТБ, у дітей і підлітків проклали шлях до затвердження нових рекомендацій щодо коротших схем лікування для цієї групи пацієнтів.

Дослідження SHINE (Коротше лікування мінімального ТБ в дітей) було першим і єдиним масштабним клінічним випробуванням фази III, в якому оцінювалася тривалість лікування ТБ в дітей із нетяжким чутливим ТБ. Отже, для відповіді на це запитання PICO використовували докази, отримані в клінічному випробуванні, а не систематичний огляд. Дослідження SHINE було багатоцентровим, відкритим, рандомізованим, контрольованим, двогруповим клінічним випробуванням равноцінної ефективності з паралельними групами, в якому порівнювали 4-місячну (16 тижнів) та стандартну 6-місячну (24 тижні) тривалості лікування дітей віком до 16 років із симптоматичним нетяжким ТБ. Дітей і підлітків віком до 16 років лікували рифампіцином, ізоніазидом, піразинамідом з етамбутолом або без нього у рекомендованих ВООЗ дозах, що відповідають дозам для дітей.

Запитання PICO: У дітей і підлітків з нетяжким ТБ потрібно використовувати 4-місячну схему втручання чи стандартну 6-місячну схему, яка відповідає настановам ВООЗ?

Докази: У дослідженні SHINE первинним результатом ефективності був комплексний показник невдачі лікування (включно з продовженням лікування крім випадків компенсації пропущених доз, заміною АМБП або поновленням лікування через підозру на невдачу лікування), втрата для спостереження, рецидив ТБ або смерть до 72-го тижня (від рандомізації), за винятком дітей, які не досягли 16-тижневого періоду спостереження (модифікована вибірка «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням»). Межа не меншої ефективності для основного результату ефективності становить 6%. Поріг оцінки безпечності лікування був встановлений на рівні побічних реакцій 3-5 ступеня, зареєстрованих під час лікування ТБ.

Визначення нетяжкого ТБ в дослідженні SHINE було таким: ТБ периферичних лімфатичних вузлів або респіраторний ТБ (включно з неускладненим ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів), обмежений однією часткою без порожнин, без значної обструкції дихальних шляхів, неміліарний ТБ.

Критеріями включення у випробування SHINE були: діти та підлітки молодшого віку <16 років; маса тіла >3 кг; відсутність відомої медикаментозної резистентності; симптоматичний, але нетяжкий ТБ; негативний результат мазка шлункового аспірата або іншого зразка з дихальних шляхів (допускався позитивний результат тесту Xpert MTB/RIF, чутливість до рифампіцину);[28] рішення клініциста лікувати за стандартною схемою першого ряду; відсутність лікування ТБ протягом попередніх двох років; відомий ВІЛ-статус (позитивний чи негативний). Критеріями невключення у випробування SHINE були: позитивний мазок на кислотостійкі бактерії з дихальних шляхів (дозволявся позитивний мазок із периферичних лімфатичних вузлів); передчасне народження (<37 тижнів) та вік до 3 місяців; міліарний ТБ, ТБ хребта, ТБ

[28] У випробуванні SHINE у дітей, для яких були отримані результати тесту Xpert MTB/RIF, були дуже низькі або низькі напівкількісні результати або негативний результат. Тест Xpert Ultra не використовувався в випробуванні SHINE.

менінгіт, ТБ кісток і суглобів, абдомінальний ТБ, вроджений ТБ; раніше перенесене ТБ захворювання, яке може вплинути на відповідь на лікування або оцінювання відповіді на лікування (наприклад, захворювання печінки або нирок, периферична нейропатія або утворення порожнин); будь-які відомі протипоказання до застосування АМБП; відомий контакт із дорослим із ЛС-ТБ (включно з монорезистентним ТБ); відома резистентність до лікарських засобів у дитини; тяжке захворювання; вагітність.

Загалом у період з липня 2016 року до липня 2018 року до дослідження було включено 1204 дитини. Медіана віку зарахованих дітей становила 3,5 року (діапазон: від 2 місяців до 15 років); 52 % були чоловічої статі, 11 % мали ВІЛ-інфекцію, 14 % мали бактеріологічно підтверджений ТБ. Показник утримання в дослідженні до 72-го тижня та прихильність до призначеного АМБТ становили 95 % та 94 %, відповідно. У 16 (2,8 %) та 18 (3,1 %) була зареєстрована невдача лікування відповідно у групах 16- та 24-тижневого лікування, з нескоригованою різницею в -0,3 % (95 % ДІ: -2,3-1,6). Про успішне лікування повідомили 97,1 % учасників, які отримували 16-тижневу схему, в порівнянні з 96,9 % учасників, що отримували 24-тижневу схему (ВР 1,00, 95 % ДІ: 0,98-1,02). Не менша ефективність 16-тижневої схеми спостерігалася під час усіх аналізів вибірки «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням», вибірки «відповідно до протоколу» та у ключових вторинних аналізах. Це охоплювало обмеження аналізу 958 (80%) дітьми, які були незалежно визнані хворими на ТБ на початку дослідження Комітетом з огляду кінцевих точок дослідження. Загалом 7,8 % дітей зазнали побічних реакцій 3-5 ступеня в групі 16-тижневого лікування в порівнянні з 8,0 % у групі 24-тижневого лікування (ВР: 0,98, 95 % ДІ: 0,67-1,44). Під час лікування було зареєстровано 115 побічних реакцій >3 ступеня в 95 (8 %) дітей, 47 (8 %) в групі 16-тижневого лікування та 48 (8 %) у групі 24-тижневого лікування, найчастішими з яких в обидвох групах були пневмонія або інші інфекції органів грудної клітки (29 (25 %)) або побічні реакції з боку печінки (11 (10 %)). Було зареєстровано 17 побічних реакцій 3 або 4 ступеня, визнаних можливо, ймовірно або напевно пов'язаними з досліджуваними препаратами, включно з 11 побічними реакціями з боку печінки; всі побічні реакції, крім трьох, виникли в перші вісім тижнів лікування.

Міркування ГРН: ГРН дійшла висновку, що, бажані ефекти, що стосуються цього запитанням PICO, пов'язані з результатами лікування, скорочення тривалості лікування також є важливим і бажаним (оскільки скорочення тривалості лікування може полегшити лікування для дітей та осіб, які здійснюють за ними догляд, а також знизити вартість лікування для сімей і системи охорони здоров'я). ГРН визнала, що оскільки випробування SHINE було дослідженням не меншої ефективності, його метою було виявити відсутність відмінностей у несприятливих результатах між двома групами. Отже, як бажані, так і небажані ефекти були розцінені більшістю членів ГРН як незначущі. Оскільки в ході випробування була продемонстрована не менша ефективність 4-місячної схеми, було визнано, що баланс ефектів не на користь коротшої або тривалішої схеми лікування. Проте ГРН зазначила, що тривалість лікування є критичним питанням, яке розглядалося глибше в контексті таких параметрів, як вартість, прийнятність і клініко-економічна ефективність.

ГРН визнала, що, ймовірно, коротша тривалість лікування знизить витрати як для

системи охорони здоров'я, так і для дітей з ТБ та їхніх сімей. Зрештою, ГРН погодилася з тим, що коротша схема лікування сприяє «помірній економії коштів», попри різні думки про рівень цієї економії. ГРН дійшла висновку, що за коротшої тривалості лікування рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, покращилася. Попри відсутність прямих доказів прийнятності, ГРН дійшла висновку, що коротша схема прийнятна для зацікавлених сторін.

Крім того, ГРН вважає, що, якщо не встановлений контакт з ЛС ТБ, доступ до РГК допоможе відрізнити нетяжке захворювання від тяжкого. Проте група визнала, що на нижчих рівнях системи охорони здоров'я доступ до РГК часто обмежений або якість РГК та можливості інтерпретації недостатні, що може мати наслідки для рівності пацієнтів в питаннях охорони здоров'я. Отже, було визнано, що клініко-економічна доцільність коротшої схеми лікування відрізняється залежно від умов. ГРН зазначила, що дуже важливо чітко визначити «нетяжке» захворювання та заохочувати національні програми до розширення доступу до якісної РГК та навчання медичних працівників її інтерпретації. Загалом ГРН дійшла висновку, що, якщо тяжкість захворювання на ТБ у дітей можна належно визначити в програмних умовах, то застосування 4-місячної схеми цілковито доцільне з клініко-економічного погляду.

Міркування щодо підгруп

Діти з ТБ периферичних лімфатичних вузлів: Хоча кількість дітей із ТБ периферичних лімфатичних вузлів у випробуванні SHINE була невеликою (N=19 у групі 16-тижневого лікування та N=21 у групі 24-тижневого лікування), не було жодної різниці в частці побічних реакцій між двома групами. Дослідження SHINE також показало, що 16-тижневий курс лікування не поступається 24-тижневому курсу лікування в дітей як з ураженням периферичних лімфатичних вузлів, так і із захворюванням легень (N=182 у групі 16-тижневого лікування та N=171 у групі 24-тижневого лікування). Ці результати можуть переконати клініцистів, незважаючи на те, що відповідь на лікування у дітей із ТБ периферичних лімфатичних вузлів часто знається уповільненою, (якщо вузли залишаються збільшеними навіть після лікування).

Діти та підлітки, які живуть з ВІЛ-інфекцією: Діти та підлітки, які живуть з ВІЛ були включені до дослідження SHINE; 65 (11 %) ВІЛ-позитивних дітей та підлітків було включено в групу 16-тижневого лікування та 62 (10 %) в групу 24-тижневого лікування. 49 % пацієнтів в групі 16-тижневого лікування та 43 % у групі 24-тижневого лікування отримували антиретровірусну терапію на момент зарахування. 20 % в обидвох групах мали кількість клітин CD4 менше ніж 200 клітин/мм^3. 51 % в групі 16-тижневого лікування та 63 % у групі 24-тижневого лікування були класифіковані як тяжкохворі відповідно до імунологічної класифікації ВООЗ для діагностованої ВІЛ-інфекції. У цій підгрупі 16-тижнева схема не поступалася 24-тижневій схемі, хоча 95 % довірчий інтервал для різниці ризиків був широким (різниця ризиків -4,3, 95 % ДІ від -14,9 до 6,2).

З огляду на обмежені дані, клініцисти можуть розглянути можливість лікування ВІЛ-позитивних дітей та підлітків з нетяжким ТБ протягом 4 місяців, залежно від ступеня імуносупресії та статусу АРТ, а також наявності інших опортуністичних інфекцій. Ці діти та підлітки повинні перебувати під пильним наглядом, особливо протягом 4

місяців лікування; до того ж лікування має бути продовжено до 6 місяців, якщо спостерігається недостатній прогрес.

Діти із ТГНХ: У випробуванні SHINE ТГНХ визначали як Z-оцінку маси тіла до зросту (ZМЗ) <-3 або ОСП (окружність середини плеча) <115 мм. Тридцять дітей з ТГНХ (5 %) були включені до групи 16-тижневого лікування й 33 (5 %) дитини групи 24-тижневого лікування. Тому для дітей із ТГНХ не проводився окремий аналіз підгруп.

Зважаючи на недостатність даних для цієї підгрупи, а також з огляду на те, що ТГНХ визначається як небезпечна ознака, дітям із ТГНХ та нетяжким ТБ переважно потрібно отримувати 6-місячне АМБТ .

Немовлята віком до 3 місяців та/або з масою тіла <3 кг: Немовлята віком <3 місяців і діти з масою тіла <3 кг (включно з передчасно народженими (<37 тижнів)) не відповідали критеріям включення до випробування SHINE. Після запиту даних жодних нових даних про лікування вродженого ТБ й немовлят дуже раннього віку (віком 0-3 місяців) із ТБ отримано не було. Отже, немовлята віком 0-3 місяців з імовірним або підтвердженим ТБ легень чи ТБ периферичним лімфаденітом повинні бути негайно проліковані за 6-місячною схемою лікування (2HRZ(E)/4HR) відповідно до поточних рекомендацій, що містяться у *Настанові ВООЗ щодо ведення ТБ в дітей для національних програм із боротьби з ТБ (друге видання, 2014).* Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення щодо корекції дози повинен приймати лікар, який має досвід лікування ТБ у дітей.

Діти, проліковані від ТБ за останні два роки: Зважаючи на підвищений ризик невдачі лікування та медикаментозної резистентності, діти та підлітки, які отримували лікування протягом попередніх двох років, не відповідали критеріям включення до випробування SHINE; їх потрібно лікувати за 6-місячною схемою (2HRZ(E)/4HR)

Міркування щодо впровадження

Оцінювання тяжкості захворювання: Як основне міркування щодо впровадження була визначена можливість оцінювання тяжкості хвороби, особливо в умовах відсутності доступу до РГК, відсутніх можливостей для інтерпретації РГК та рекомендованих ВООЗ діагностичних тестів. Рентгенографія грудної клітки була визначена ГРН як критичний інструмент для оцінювання тяжкості внутрішньогрудного захворювання. Як зазначено в примітках до рекомендацій, нетяжкий внутрішньогрудний ТБ або ТБ легень стосується: ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; неускладненого ТБ плеврального випоту або олігобацилярного некавернозного, обмеженого однією часткою ураження легені без міліарного малюнка. Запущене або прогресивне захворювання в дітей віком до 15 років зазвичай визначається наявністю порожнин або двобічним ураженням на РГК. Національним програмам рекомендується розширювати доступ до якісної РГК та проводити навчання медичних працівників її інтерпретації. Особисті витрати пацієнтів на РГК можуть стати потенційною перешкодою для діагностики ТБ та доступу до коротшої схеми лікування для відповідних дітей і підлітків молодшого віку. Критеріям включення до випробування

SHINE відповідали діти з позитивним результатом тесту Xpert MTB/RIF, але негативним результатом мазка мокротиння. У 85 дітей (7 %), які мали позитивний результат тесту Xpert MTB/RIF (45 у групі 4-місячного лікування та 40 у групі 6-місячного лікування), були дуже низькі або низькі напівкількісні результати тесту Xpert MTB/RIF.

Континуум між ТБ-інфекцією та захворюванням на ТБ: Додатковим міркуванням щодо впровадження є концепція, за якою існує континуум між ТБ-інфекцією, нетяжкими й тяжчими формами ТБ в дітей. Коротші схеми лікування чутливого ТБ дуже подібні до нещодавно рекомендованих коротших схем лікування ТБ-інфекції з погляду тривалості та складу, зокрема схема, що складається з 3-місячного щоденного прийому ізоніазиду та рифампіцину (3HR). Це означає, що помилкове встановлення діагнозу нетяжкого ТБ, у дитини, яка насправді має ТБ-інфекцію, не може мати серйозних наслідків.

Відстеження контактів: Іншим міркуванням щодо впровадження є розширення розробки підходів до відстеження контактів, що можуть поліпшити раннє виявлення дітей із нетяжким захворюванням, яким може допомогти 4-місячний режим.

Застосування етамбутолу під час інтенсивної фази лікування: Дітей і підлітків з нетяжким ТБ, які проживають в умовах з низькою поширеністю ВІЛ або низькою поширеністю резистентності до ізоніазиду, а також ВІЛ-негативних осіб можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців, а потім ще 2 місяці за схемою HR. Діти та підлітки з нетяжким ТБ, які проживають в умовах високої поширеності ВІЛ та/або до ізоніазиду, повинні отримувати схему HRZE протягом 2 місяців, а потім HR протягом 2 місяців. У дослідженні SHINE етамбутол використовувався відповідно до цих рекомендацій згідно з національними настановами, і всі ВІЛ-позитивні діти та підлітки отримували етамбутол як складову свого лікування. Для 6-місячної схеми, що використовується для лікування тяжчих форм ТБ, входить етамбутол (наприклад, 4HRZE/2HR).

Зручні для дітей лікарські форми: Національним програмам рекомендується приділяти пріоритетну увагу використанню зручних для дітей комбінацій з фіксованою дозою (КФД) для лікування ТБ в дітей з масою тіла до 25 кг, зокрема: 3-компонентна КФД HRZ 50/75/150 мг із додаванням або без додавання етамбутолу, що диспергується, й 2-компонентна КФД HR 50/75 мг (доступна у GDF). Нарощування потенціалу медичних працівників на всіх рівнях системи охорони здоров'я щодо підходів до діагностики (включно з алгоритмами ухвалення рішення про лікування), відповідності пацієнтів критеріям отримання чотиримісячної схеми лікування та моніторингу дітей, які отримують АМБТ першого ряду, також є важливими чинниками успішного впровадження коротшої схеми.

Лікування тяжкого ТБ легень в дітей і підлітків: Дітей і підлітків з формами ТБ легень, які не відповідають критеріям отримання чотиримісячної схеми лікування, потрібно лікувати за стандартною 6-місячною схемою, що включає четвертий препарат (етамбутол) під час інтенсивної фази (наприклад, 2HRZE/4HR).

Варіанти лікування підлітків віком від 12 років: Ще одне міркування щодо впровадження полягає в тому, що підліткам віком 12 років і старше з ТБ може бути

корисною чотиримісячна схема, що складається з ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду (HPMZ), яка зараз умовно рекомендована ВООЗ. Отже, для підлітків віком 12–16 років є три варіанти лікування: 4-місячна схема HPMZ, 4-місячна схема 2HRZ(E)/2HR та стандартна 6-місячна схема 2HRZ(E)/4HR. Підлітки віком понад 16 років не були включені у випробування SHINE, тому вони мають два варіанти лікування: 4-місячна схема HPMZ і стандартна 6-місячна схема 2HRZE/4HR.

Обрання відповідної схеми для цієї вікової групи залежатиме від клінічних чинників (таких як тяжкий перебіг захворювання або наявність ВІЛ-інфекції, статус АРТ та кількість клітин CD4), а також від контекстуальних чинників (включно з доступністю схеми HPMZ у країні).

Моніторинг та оцінювання

Вимоги до клінічного моніторингу для коротшої схеми залишаються такими самим, як і для 6-місячної схеми, а результати лікування визначаються наприкінці 4-місячної схеми.

У разі недостатнього клінічного покращення після завершення 4-місячної схеми лікування, лікар може прийняти рішення про подовження лікування до 6 місяців, розглядаючи водночас альтернативні діагнози, включно з ЛС ТБ.Моніторинг потенційного рецидиву є пріоритетом використання коротших схем, особливо якщо вони впроваджуються в програмних умовах. Тому важливим є подальше спостереження за дітьми та підлітками протягом 12 місяців після завершення 4-міся чної схеми.

7.4 Лікування ТБ менінгіту у дітей та підлітків

Рекомендація

У дітей і підлітків з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим ТБ менінгітом (без підозри або ознак ЛС/Риф ТБ) 6-місячна інтенсивна схема (6HRZEto) може використовуватися як альтернатива 12-місячної схеми (2HRZE/10HR).
(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Примітки

- Коротша інтенсивна схема підходить для дітей і підлітків, які не мають ознак медикаментозної резистентності, а також для дітей і підлітків з низькою ймовірністю хіміорезистентного ТБ, наприклад для тих, хто не має чинників ризику будь-якої хіміорезистентної форми ТБ.
- Рекомендація *Настанови щодо ведення ТБ у дітей для національних програм із боротьби з ТБ (друге видання, 2014 року)* залишається варіантом лікування дітей і підлітків з ймовірним або підтвердженим ТБ менінгітом: Дітей і підлітків з ймовірним або підтвердженим ТБ менінгітом потрібно лікувати чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців, а потім двокомпонентною схемою (HRZE) протягом 10 місяців, водночас загальна тривалість лікування становить 12 місяців (*Наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)*.

Через відсутність переконливих даних, рекомендацію щодо коротшої інтенсивної схеми лікування не потрібно використовувати в дітей і підлітків, які живуть з ВІЛ, та в яких діагностовано ТБ менінгіт.

Після інфікування *M. tuberculosis* діти молодшого віку наражаються на високий ризик розвитку найтяжчих форм захворювання, з яких найбільш руйнівною формою є ТБ менінгіт. Це переважно стосується дітей молодшого віку з піковим віком початку захворювання 2-4 роки. До 15 % випадків ТБ в дітей можуть проявлятися як менінгіт; зі зменшенням захворюваності на бактеріальний менінгіт, зумовлений іншими причинами, ТБ є провідною причиною бактеріального менінгіту в багатьох регіонах. ТБ менінгіт пов'язаний зі значною смертністю та захворюваністю; в систематичному огляді та метааналізі, опублікованому у 2014 році, ризик смерті серед дітей віком 0-14 років з ТБ менінгітом оцінювався у 19,3 %, а ризик неврологічних ускладнень серед тих, хто переніс захворювання, оцінювався у 36,7 %. Навіть серед дітей без тяжчих неврологічних наслідків поширені дефіцит уваги та поведінкові розлади; до того ж високими є людські витрати та фінансовий тягар для сімей і суспільства. На підставі результатів огляду літератури встановлення діагнозу на найпізнішій клінічній стадії, яка зустрічалася майже у 50 % дітей з ТБ менінгітом, було пов’язано з найгіршими наслідками. Нині ВООЗ рекомендує 12-місячну схему лікування ТБ менінгіту, що складається з ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу й піразинаміду щодня протягом перших 2 місяців, з переходом на ізоніазид та рифампіцин, які приймаються щодня протягом ще 10 місяців (2HRZE/10HR). Рекомендовані дози цієї схеми такі самі, як і для лікування ТБ легень.

Запитання PICO: У дітей і підлітків з передбачуваним або бактеріологічно підтвердженим чутливим ТБ менінгітом потрібно використовувати 6-місячну інтенсивну схему чи 12-місячну схему, яка відповідає рекомендаціям ВООЗ?

Докази: Щоб одержати інформацію для затвердження рекомендацій щодо лікування ТБ менінгіту в дітей і підлітків, було проведено систематичний огляд і метааналіз для порівняння ефективності коротших схем із поточною 12-місячною схемою, рекомендованою ВООЗ. Основним втручанням, що становить інтерес, була схема, використовувана нині в Південно-Африканській Республіці; у вторинному аналізі вивчалися результати, пов'язані з іншими коротшими схемами. Критерії пошуку з більш раннього систематичного огляду та метааналізу, проведених у 2014 році, були оновлені; новий пошук літератури було проведено в лютому 2021 року. Були включені дослідження з наявною інформацією, принаймні, про склад і тривалість схем лікування.

З 1820 унікальних посилань, що пройшли скринінг, було оцінено 149 повнотекстових статей. З них п'ять відповідали критеріям включення до систематичного огляду. Крім того, відповідали критеріям включення дві неопубліковані когорти. Усього було виявлено чотири дослідження інтервенційних схем (три опубліковані та одне неопубліковане) та три дослідження схем порівняння (два опубліковані та одне неопубліковане). Досліджень, у яких проводилося пряме порівняння схем лікування, виявлено не було. Три з чотирьох досліджень інтервенційних схем було проведено в одному спеціалізованому центрі в Південно-Африканській Республіці. Оскільки лише в одному дослідженні повідомлялося про результати 8-місячної схеми лікування у В'єтнамі, воно було виключено з метааналізу. Два опубліковані дослідження схем порівняння були проведені в різних дослідницьких центрах в Індії, а дані для неопублікованого дослідження були зібрані в різних європейських центрах за

допомогою Європейської дослідницької групи педіатричної протитуберкульозної мережі (ptbnet). Загалом 837 хворих на ТБ менінгіт отримували інтервенційні схеми з медіаною віку в кожному дослідженні в межах 2,3–5,5 року (віковий діапазон: від 2 місяців до 15 років). Серед 282 пацієнтів, які отримували лікування за схемою порівняння, медіана віку у європейському дослідженні становила 3,3 року, тоді як у дослідженнях, проведених в Індії, зведені дані про вік не наводилися.

Кумулятивну кількість смертей реєстрували наприкінці лікування для кожної схеми (тобто за 6 місяців після початку лікування в дослідженнях інтервенційних схем; за 12 місяців після початку лікування у дослідженнях схем порівняння). Серед досліджень інтервенційної схеми 0,0–9,6 % пацієнтів померли протягом шести місяців; більшість смертей сталося невдовзі після госпіталізації й здебільшого було пов'язано з випадками, коли пацієнти почали лікування у 3 стадії захворювання. Серед досліджень схеми порівняння (тобто стандарту лікування) померло 7,1–30,0 % пацієнтів. В одному з цих досліджень діагностування захворювання на 3 стадії було найбільше пов'язано зі смертністю, хоча дані про результати для конкретних стадій не повідомлялися. У метааналізі випадкових ефектів об'єднані частки смертей становили 6,0 % (95 % ДІ 2,0-13,0) та 24,0 % (95 % ДІ: 18,0-32,0) для дітей і підлітків, які отримували інтервенційну схему та схему порівняння, відповідно. Відсоток пацієнтів з успіхом лікування становив 78,5-100,0 %, водночас сумарна частка випадкових ефектів дорівнювала 95,0 % (95 % ДІ: 74,0-99,0) серед досліджень інтервенційної схеми та 70-85,7 %, із сумарною часткою випадкових ефектів 75,0 % (95 % ДІ: 69,0-81,0) серед досліджень схеми порівняння. Неврологічні наслідки визначалися та оцінювалися по-різному в різних дослідженнях. Серед пацієнтів, які отримували інтервенційну схему, 50,0-66,7 % мали неврологічні наслідки, здебільшого класифіковані як легкі. Переважна більшість із них були серед пацієнтів, у яких захворювання було діагностовано на 2 або 3 стадії. Серед пацієнтів, які отримували лікування за схемою порівняння, 31,9-50 % мали неврологічні наслідки. В одному дослідженні схеми порівняння, проведеному в Індії, 17 із 29 (58,6 %) випадків були віднесені до категорії легких. Сумарна частка випадкових ефектів неврологічних ускладнень серед тих, що одужали, становила 66,0 % (95 % ДІ: 55,0-75,0) та 36,0 % (95 % ДІ: 30,0-43,0) для інтервенційної схеми та схеми порівняння, відповідно. Серед 135 ВІЛ-негативних та 13 ВІЛ-позитивних пацієнтів, які отримували інтервенційну схему в Південно-Африканській Республіці, в жодного не виникло рецидиву протягом двох років після лікування. В інших дослідженнях не звітували випадки рецидиву.

Через непорівнянний характер досліджень, які всі були обсерваційними, були надані описові дані, що інформують про об'єднані частки, а не оцінні показники ефекту. Вірогідність доказів вважалася дуже низькою для всіх результатів через дуже серйозний ризик систематичної помилки, істотну або дуже істотну невідповідність у схемах і вельми значну непрямість. Розбіжність результатів не могла бути оцінена через відсутність порівняльних даних.

Автори огляду літератури дійшли висновку, що об'єднані оцінки потрібно інтерпретувати з обережністю з огляду на невелику кількість досліджень, можливість впливу зовнішніх чинників за показаннями, інший потенційний залишковий вплив зовнішніх чинників і гетерогенність між дослідженнями щодо оцінювання

неврологічних наслідків.

Міркування ГРН: Під час обговорення доказів переваг інтервенційної схеми та біологічної вірогідністі, члени ГРН відзначили дуже низьку вірогідність даних та дійшли рішення, що баланс ефектів «не є ні на користь інтервенційної схеми, ні на користь схеми порівняння». Це рішення відображає варітивність як бажаних, так і небажаних ефекті, а також дуже низьку вірогідність доказів загалом. Розуміючи, як швидко може погіршуватись стан дітей з ТБ менінгітом, члени ГРН не почували себе впевненими, щоб віддати перевагу одній схемі перед іншою, через дуже низьку вірогідність даних.

Члени ГРН також зазначили, що можливість запровадження коротшої інтенсивної схеми залежить від умов. Прийнятність, економічна доступність і доступ до лікарських засобів, що входять до складу схеми (включно зі зручною для дітей формою етіонаміду у вигляді таблеток по 125 мг, що диспергуються) є важливими контекстуальними чинниками, так саме як будь-які додаткові міркування щодо впровадження, зокрема необхідність і доступність контрольних тестів, що необхідні в разі застосування коротших схем. Члени ГРН вважають, що коротка інтенсивна схема, ймовірно, буде прийнятною, оскільки вона охоплює лікарські засоби, які використовувалися протягом багатьох років, у тому числі препарати першого ряду та етіонамід. Інтервенційна схема є дорожчою, ніж схема порівняння, але це стосується тільки вартості препаратів; члени ГРН заявили, що важливими були інші витрати (зокрема для пацієнтів, сімей і системи охорони здоров'я).

ГРН визнала обмеженість даних про альтернативні схеми лікування ТБ менінгіту і необхідність подальших зусиль з оптимізації й кращого розуміння варіантів лікування, включно з міркуваннями щодо впровадження, зокрема дозування.

Міркування щодо підгруп

Діти, що живуть із ВІЛ-інфекцією: Більшість досліджень, включені в систематичний огляд, були обмежені ВІЛ-негативними дітьми. ВІЛ-позитивні діти становили невелику частку дітей із ТБ менінгітом загалом, і вони отримували лікування за інтервенційною схемою. У трьох дослідженнях з використанням інтервенційної схеми, включених в огляд фактичних даних, в 11 дітей виявили ВІЛ-інфекцію (всього 724 дитини). Тому провести аналізи, стратифіковані за ВІЛ-інфекцією, було неможливо. У додатковому дослідженні за участю 13 дітей з Південно-Африканської Республіки використовувалася збільшена тривалість інтервенційної схеми (тобто 9 місяців HRZEto). Тож, рекомендація щодо 6-місячної схеми не поширюється на ВІЛ-позитивних дітей, у яких діагностовано ТБ менінгіт.

Підлітки: Група пацієнтів в запитанні PICO охоплювала як дітей (віком 0-9 років), так і підлітків (віком 10-19 років). На підставі інформації, наявної з досліджень, медіана віку в пацієнтів у трьох дослідженнях з використанням інтервенційної схеми була такою: 35 місяців (діапазон: 2 місяці-14 років), 28 місяців (діапазон: 2 місяці-15 років) і 30 місяців (5-82 міс). У дослідженнях із використанням схеми порівняння вікова структура, представлена у двох із трьох досліджень, була такою: <18 років та 3,3 року (діапазон: 1-16 років). Отже, ця рекомендація стосується як підлітків, так і

дітей.

Інші дані стосовно підгруп: Фахівці з систематичного огляду літератури заздалегідь запланували декілька аналізів підгруп (включно з аналізами підгруп за: віковими групами, для пацієнтів з ЛС ТБ (включно з ізоніазид-резистентним ТБ), для пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим діагнозом у порівнянні з клінічно діагностованими, за стадією Ради з медичних досліджень Великої Британії (UK Medical Research Council) на момент встановлення діагнозу й для пацієнтів з ускладненнями, включно з туберкульомою й гідроцефалією). Однак ці аналізи не могли бути проведені через недостатність даних.

Міркування щодо впровадження

Одним з ключових міркувань щодо впровадження є введення інтервенційної схеми з правильними дозуваннями включених препаратів, з використанням наявних зручних для дітей лікарських форм, включно з КФД-формами, за можливості. Схема включає

- Ізоніазид: 20 мг на кг, максимум 400 мг на добу
- Рифампіцин: 20 мг на кг, максимум 600 мг на добу
- Піразинамід: 40 мг на кг, максимум 2000 мг на добу
- Етіонамід: 20 мг на кг, максимум 750 мг на добу

Історично склалося так, що дозування схеми здійснювалося з використанням зручних для дітей КФД (таблеток, що диспергуються) ізоніазиду та рифампіцину (60 мг/60 мг) з додаванням піразинаміду та етіонаміду як окремих лікарських засобів. Ці КФД 60 мг/60 мг обмежено доступні у світі, тоді як таблетки, що диспергуються ізоніазид/рифампіцин 50 мг/75 мг широко доступні через GDF більш ніж у 100 країнах (на момент проведення засідання ГРН). У разі використання цієї лікарської форми рифампіцин вводять у вищих дозах у розрахунку в мг на кг маси тіла, оскільки співвідношення лікарського засобу між ізоніазидом і рифампіцином у лікарській формі становить 1:1,5. Вищі дози рифампіцину використовуються в декількох інших випробуваннях, включно з SURE, TBM Kids та OptiRif Kids. Результати випробувань SURE та TBM Kids очікуються найближчими роками, а результати випробування OptiRif Kids були опубліковані після засідання ГРН. Дозування коротшої інтенсивної схеми було предметом консультації експертів, скликаної ВООЗ після засідання ГРН; рекомендації з дозування за використання КФД наведені у Таблиці 7.4.

Таблиця 7.4. Дозування для короткої інтенсивної схеми лікування ТБ менінгіту (6HRZEto)

Вагова категорія (кг)	Маса тіла 3-<35 кг з використанням зручних дл дітей лікарських форм [a]				Маса тіла 25-<35 кг з використанням лікарських форм для дорослих[a]			Маса тіла 25-<35 кг з використанням лікарських форм для дорослих (з Z 500 мг, таблетками) [a]		
	HR 50/75 мг, таблетки, що диспергуються [b]	Z 150 мг, таблетки, що диспергуються [b]		Eto 125 мг, таблетки, що диспергуються	HR 75/150 мг, таблетки	Z 400 мг, таблетки	Eto 250 мг, таблетки	HR 75/150 мг, таблетки	Z 500 мг, таблетки	Eto 250 мг, таблетки
3-<4 [c]	<3 місяці	≥ 3 місяці	<3 місяці	≥ 3 місяці	0,5 [b]					
4-<5 [c]	<3 місяці	≥ 3 місяці	<3 місяці	≥3 місяці	0,5 [b]					
	1,5 [b]	2	0,5 [b]	1						
5-<6	2,5		1,5	b	1					
6-<8	3		2		1					
8-<10	3,5 [b]		2,5	b	1,5 [b]					
10-<13	4		3		2					
13-<16	5		3,5	b	2					
16-<20	6		4		2,5 [b]					
20-<25	7		5		3					
25-<30	9		6		4	4	2	2	4	2	2
30-<32	10		6		4	5	2	2	5	2	2
32-<35	10		6		4	5	3	2	5	2	2

[a] Для дітей з масою тіла 25-35 кг можна використовувати лікарські форми для дорослих, щоб зменшити кількість таблеток.

[b] Якщо в лікарській формі є риска, таблетки можна розділити та вводити повністю або розчиняти у воді. Якщо в лікарській формі немає риски, таблетки потрібно розчинити у певній кількості води та ввести точну дозу, використовуючи аліквоту за допомогою шприца. Щоб отримати 0,5 таблетки, розчиніть 1 таблетку в 10 мл води і введіть 5 мл.

[c] Для дітей з масою тіла 3-<5 кг використовується спільний віково-ваговий підхід. Дозування RH та Z для дітей з масою тіла 3-<5 кг залежить від того, дитина молодша або старша ніж 3 місяці.Наприклад, дитина вагою 4,5 кг повинна отримати 1,5 таблетки HR 50/75 мг та 0,5 таблетки Z 150 мг, якщовона віком до 3 місяців, але 2 таблетки HR та 1 таблетку Z, якщо вона віком 3 місяці і старше

Педіатрична форма етіонаміду (125 мг), що диспергується, доступна в GDF з березня 2018 року. Хоча замовлення на етіонамід постійно надходять із країн з високим тягарем МЛС ТБ (на момент засідання ГРН GDF поставив цю лікарську форму в 41 країну в період 2019–2021 рр.), члени ГРН визнали, що педіатрична форма етіонаміду може бути недоступною у всіх країнах або на тих рівнях охорони здоров'я, де вона потрібна. Етіонамід є компонентом коротших пероральних схем лікування МЛС/Риф ТБ, що містять бедаквілін; проте на момент проведення засідання ГРН (травень-червень 2021 року) коротша схема рекомендувалася лише дітям віком від 6 років і старше.

Члени ГРН також зазначили, що в ідеалі цю схему потрібно використовувати в дітей із ТБ менінгітом, у яких бактеріологічно підтверджено медикаментозну чутливість. Проте її також можна використовувати для дітей, діагноз встановлений за клінічними ознаками, проте немає ризику ЛС ТБ, наприклад, контакту з хворим з підтвердженим ЛС ТБ (включно з резистентністю до ізоніазиду, резистентністю до рифампіцину або мультирезистентністю). У країнах або регіонах із високою фоновою поширеністю ЛС ТБ й де етіонамід використовується для лікування ЛС ТБ, фахівці програм з боротьби з ТБ та клініцисти повинні враховувати ризики та переваги використання цієї схеми.

Моніторинг та оцінювання

Впровадження цієї рекомендації має підлягати постійному моніторингу та оцінюванню для забезпечення високоякісного запровадження з урахуванням національних умов. Також важливе сприйняття схеми пацієнтами та моніторинг результатів лікування серед пацієнтів, які отримують цю схему. Загальна захворюваність на ТБ менінгіт як форму позалегеневого ТБ серед дітей і підлітків віддзеркалює продовження інфікування дітей ТБ інфекцією, а також затримки в діагностиці ТБ й, отже, також є важливою інформацією для моніторингу.

7.5. Застосування бедаквіліну в дітей з МЛС/Риф ТБ віком до 6 років

Рекомендація

У дітей з ЛС/Риф ТБ віком до 6 років можна використовувати цілком пероральну схему лікування, що містить бедаквілін.

(Нова умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Примітки

- Ця рекомендація застосовується до поточних рекомендацій ВООЗ щодо коротших і триваліших схем лікування, що містять бедаквілін, і доповнює їх:
- Коротша цілком пероральна схема, що містить бедаквілін, тривалістю 9-12 місяців рекомендується пацієнтам із підтвердженим ТБ з множинною стійкістю або рифампіцин-резистентним ТБ (МЛС/Риф ТБ), які не отримували лікування АМБП другого ряду, що використовуються в цій схемі, довше ніж упродовж 1 місяця, і у яких була виключена резистентність до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*
  - Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування мультирезистентного ТБ (МЛС ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше. *(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*
  - Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС ТБ

для пацієнтів 6-17 років

Обґрунтування та докази

Запитання PICO: У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ віком до 6 років потрібно використовувати цілком пероральну схему лікування, яка містить бедаквілін, чи інші схеми без бедаквіліну, що відповідають настановам ВООЗ?

Прогалина: Рекомендації, що застосовуються до дітей, ґрунтуються на екстраполяції даних про ефективність у дорослих у поєднанні з даними про фармакокінетику та безпеку з клінічних випробувань фази II у дітей віком 6-17 років. Проте надання рекомендацій щодо використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років у минулому було неможливе через відсутність доказів, особливо щодо фармакокінетики, безпеки та переносності. Препарати, що входять до складу коротшої цілком пероральної схеми, що містить бедаквілін, протягом багатьох років входили до складу схем лікування МЛС ТБ в подібних комбінаціях як для дорослих, так і для дітей. Пов'язані з ними побічні реакції широко описані, а дози лікарських засобів встановлені. Це, однак, на момент засідання ГРН щодо ЛС ТБ у 2019 році, не стосувалося бедаквіліну, і тому застосування бедаквіліну і дітей молодшого віку як у коротших, так і в триваліших схемах було визначено як прогалину, яку необхідно усунути в рамках оновлення у 2021 році настанови щодо ТБ в дітей і підлітків.

Докази: Щоб відповісти на запитання PICO про використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років, ГРН проаналізувала дані двох клінічних випробувань фази II (TMC207-C211 та IMPAACT P1108). TMC207-C211 — це відкрите одногрупове дослідження фази II для оцінювання фармакокінетики, безпеки, переносності та антимікобактеріальної активності бедаквіліну в комбінації з фоновою схемою лікування МЛС ТБ для лікування дітей і підлітків віком 0-17 років з бактеріологічно підтвердженими або клінічно діагностованими МЛС ТБ. IMPAACT P1108 — це дослідження фази I/II для визначення дози з модифікованою віковою деескалацією для оцінювання фармакокінетики, безпеки та переносності бедаквіліну у комбінації з оптимізованими індивідуальними схемами лікування МЛС ТБ у ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних дітей з клінічно діагностованим або підтвердженим легеневим (внутрішньогрудним) та обраними формами позалегеневого МЛС ТБ.

Оскільки дані, розглянуті в TMC207-C211, стосуються дітей віком 5–18 років, а дані з IMPAACT P1108 охоплюють дітей віком 0–6 років, огляд даних з фармакокінетики та безпеки був зосереджений здебільшого на даних з IMPAACT P1108. Хоча розмір вибірки проміжних даних, наявних для огляду, був невеликим (N = 12), ГРН дійшла висновку, що в дітей віком 0–6 років сигнали безпеки з боку серця не відрізнялися від сигналів, зареєстрованих у дорослих. Популяційні фармакокінетичні моделі, отримані в обидвох дослідженнях, дозволяють припустити, що експозиція препарату, яка спостерігається в дорослих, може бути досягнута в більшості дітей, які отримують бедаквілін, хоча може знадобитися певна корекція дози залежно від віку та маси тіла дитини.

Крім того, були описово проаналізовані дані ІДП МЛС/Риф ТБ в дітей (24 231 запис з усіх шести регіонів ВООЗ, більшість з Індії та Південно-Африканської Республіки). Пошук літератури було проведено у квітні 2020 року. Трохи менше ніж 20 000 цих

медичних карток були використані для порівняння результатів лікування дітей, які отримували лікування від ЛС ТБ. До аналізу включено 40 дітей віком до 6 років і 68 дітей віком 6-12 років, які отримували бедаквілін. У зіставленому аналізі бедаквілін був значуще пов'язаний з коротшою тривалістю лікування та нижчим скоригованим ВШ використання ін'єкційних АМБП. Статистично значущої різниці в успішних результатах лікування між дітьми віком до 6 років, які отримували цілком пероральну схему на основі бедаквіліну, й дітьми, що не отримували бедаквілін, не було (89 % проти 97 %, p = 0,9). Вважалося можливим залишковий вплив зовнішніх чинників (включно з різними показанням до призначення).

Зручна для дітей форма бедаквіліну (20 мг таблетка без оболонки з рискою) використовується в дослідженні Janssen C211 для застосування в дітей віком до 5 років, а також незабаром використовуватиметься в оновленому протоколі дослідження IMPAACT P1108 (у цьому дослідженні до сьогодні використовувалася 100 мг лікарська форма у всіх вікових групах). Безпосередніх досліджень вивчення біоеквівалентності бедаквіліну по 20 мг і по 100 мг не проводилося. Непряме тестування біоеквівалентності показало, що обидві таблетки мають однакову біодоступність і можуть використовуватися взаємозамінно в одній і тій самій дозі. Результати дослідження розчавлювання таблеток бедаквіліну також показали, що біодоступність таблеток бідаквіліну, суспендованих у воді, була такою самою, як і у таблеток, що проковтуються.

Міркування ГРН: ГРН обговорила бажані ефекти, про які повідомлялося раніше, й зазначила, що включення бедаквіліну в цілком пероральні схеми для дітей дозволить розробити схеми, коротші, більш прийнятні для дітей і сімей (як показав аналіз ІДП, де схеми, що містять бедаквілін, зазвичай були коротшими, ніж схеми без бедаквіліну). ГРН оцінила бажані ефекти як помірні. Основною проблемою, зазначеною групою, була відсутність даних про довгострокову безпеку та побічні реакції. Однак ГРН зазначила, що клінічний досвід застосування бедаквіліну в дітей молодшого віку показав, що препарат переноситься добре й часто краще, ніж у дорослих. Отже, ГРН погодилася, що побічні реакції були незначними. Загалом ГРН визнала, що баланс між бажаними та небажаними ефектами, ймовірно, сприяє використанню бедаквіліну в дітей віком до 6 років. ГРН наголосила, що переваги можуть відрізнятися залежно від конкретних умов і характеристик групи населення, наприклад від нутритивного статусу. ГРН також зазначила, що потенційну вищу вартість бедаквіліну в схемі лікування МЛС/Риф ТБ потрібно розглядати в контексті переваг коротших безін'єкційних схем (тобто менше поїздок, менше часу, проведеного в клініках, і менше побічних реакцій). Крім того, вони дійшли висновку, що рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я може підвищитися, коли бедаквілін стане доступним для дітей молодшого віку, оскільки його використання буде прийнятним для більшості зацікавлених сторін, і що один з основних аспектів клініко-економічної доцільності буде пов'язаний із необхідністю моніторингу безпеки (тобто. доступу до ЕКГ, а також наявності персоналу для виконання ЕКГ). Проте група дійшла висновку, що використання бедаквіліну в дітей молодшого віку, ймовірно, є доцільним для впровадження.

Міркування щодо підгруп

Діти, які живуть із ВІЛ: У той час як до випробування TMC207-C211 ще не були зараховані діти, які живуть з ВІЛ, до випробування IMPAACT P1108 були включені ВІЛ-позитивні та ВІЛ-негативні немовлята, діти та підлітки з МЛС ТБ (з дев'яти дітей віком до 6 років, зарахованих у дослідження та які мали дані про фармакокінетику, один був ВІЛ-позитивним). Загалом 12 з 40 дітей (30 %) віком до 6 років, які отримували лікування за схемою, що містить бедаквілін, були ВІЛ-позитивними, у порівнянні з 364 з 1992 (20 %) дітей, які отримували лікування за схемами лікування ЛС ТБ без бідаквіліну.

Склад схем лікування МЛС/Риф ТБ зазвичай істотно не відрізняється для людей, які живуть із ВІЛ; бедаквілін можна застосовувати у всіх дітей незалежно від ВІЛ-статусу. Потрібно уникати відомих взаємодій лікарських засобів, таких як бедаквілін та ефавіренц.

Позалегеневий ТБ: Коротша цілком пероральна схема бедаквіліну протипоказана дітям з позалегеневими формами ТБ, за винятком осіб з ТБ лімфаденопатією (повні критерії прийнятності див. у розділі «Міркування щодо впровадження»). Дітей з іншими локалізаціями потрібно лікувати тривалішими схемами, що складаються з препаратів груп A, B та C. Дані про проникнення бедаквіліну через гематоенцефалічний бар'єр нечисленні.

Міркування щодо впровадження

Відповідність критеріям застосування коротшої цілком пероральної схеми, що містить бедаквілін: Скасування вікових обмежень для використання бедаквіліну означає, що дітям будь-якого віку з підтвердженим МЛС/Риф ТБ та без резистентності до фторхінолонів може бути запропонована коротка цілком пероральна схема з бедаквіліном, якщо вони відповідають критеріям призначення. Ця схема складається з бедаквіліну (використовується протягом 6 місяців) в комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (висока доза), піразинамідом і клофазіміном протягом чотирьох місяців (з можливістю продовження до 6 місяців, якщо пацієнт має позитивний мазок мокротиння наприкінці чотирьох місяців лікування); потім 5 місяців лікування левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазіміном, етамбутолом і піразинамідом. Критерії призначення:

- Відсутність тяжкого захворювання
- Відсутність тяжкого позалегеневого ТБ (будь-які форми, крім ТБ лімфаденопатії)
- Відсутність резистентності або підозри на неефективність препарату, що використовувся в коротшій схемі (за винятком резистентності до ізоніазиду)
- Відсутність історії попереднього лікування препаратами другого ряду, що використовуються в схемі, довше ніж один місяць (якщо не підтверджено чутливість до цих препаратів).

У дорослих тяжке захворювання на ТБ передбачає наявність двобічного кавернозного ураження або великого паренхіматозного ураження на РГК. У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається за наявністю порожнин або двобічного ураження на РГК. Тяжкий форма позалегеневого ТБ передбачає наявність міліарного ТБ або ТБ менінгіту (тобто дисемінованого захворювання). У дітей віком

до 15 років тяжкими вважаються позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні лімфатичні вузли або ізольоване утворення в середостінні без компресії). У дитини коротшу схему не потрібно використовувати за одночасної наявності мутацій промоторах *inhA* і *katG* за результатами LPA першого ряду (MTBDRplus), оскільки це свідчить про неефективність як ізоніазиду у високих дозах, так і тіоамідів.

Сприяння використанню бедаквіліну в цілком пероральних схемах лікування дітей дозволить розробити коротші схеми та схеми, зручніші для дітей і сімей, що може скоротити використання препаратів другого ряду з потенційно тяжкими побічними реакціями в порівнянні з бедаквіліном (включно з, але не обмежуючись, ін'єкційними препаратами). Впровадження коротших цілком пероральних схем лікування також може сприяти впровадженню лікування ЛС ТБ на периферійних рівнях системи охорони здоров'я. Тому національним програмам контролю за ТБ та лікарям не рекомендується використовувати ін'єкційні препарати в рамках схем лікування МЛС/Риф ТБ в дітей різного віку.

Побудова схеми лікування для дітей, яким не підходить коротша цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін: Діти, які не мають бактеріологічного підтвердження ТБ та/або резистентності, але з високою ймовірністю мають МЛС/Риф ТБ (на підставі клінічних ознак та симптомів ТБ, в поєднанні з наявністю в анамнезі контакту з хворим з підтвердженим МЛС/Риф ТБ) відповідають критеріям отримання бедаквіліну в межах схеми лікування. Проте вони не відповідають критеріям призначення коротшої цілком пероральної схеми, що містить бедаквілін, оскільки ця схема може використовуватися тільки в людей з ТБ, принаймні з підтвердженою резистентністю до рифампіцину, які не мають резистентності до фторхінолонів. Цим дітям корисну призначати індивідуальну тривалішу схема лікування, беручи до уваги профіль медикаментозної чутливості (і/або мутацію) найімовірнішого джерела інфекції, якщо така інформація доступна. Тривалість лікування залежатиме від ступеня та тяжкості захворювання, а також від відповіді на лікування. У дітей без запущеного захворювання можна розглянути скорочення загальної тривалості лікування (менше як 18 місяців). Дітям з виявленою резистентністю до рифампіцину тільки без подальшого ТМЧ (наприклад, дитині, діагностованій за допомогою тесту Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra зі зразками калу, але без подальшого ТМЧ зі зразками з дихальних шляхів) можливо лікування схемами, що містять бедаквілін, на розсуд лікуючого лікаря.

Тривалість застосування бедаквіліну: Докази, оцінені ГРН у листопаді 2019 року, підтверджують безпечне використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців у людей з ТБ. Однак у той час ГРН не змогла оцінити відносну ефективність подовженої тривалості застосування бедаквіліну через обмежені докази та можливе залишкове викривлення даних. Якщо прийом бідаквіліну припиняється за шість місяців, схема повинна включати не менше ніж три ефективні препарати; отже, якщо за 6 місяців через токсичні ефекти необхідно припинити прийом одного з трьох препаратів, що залишилися, то його треба замінити. Замісні препарати мають бути обрані або з групи B (якщо тільки клофазимін і циклосерин або теризидон уже не включені), або з групи C. Обирання препаратів із групи C визначається порядком, в якому лікарські засоби

ранжовані у рекомендаціях, й індивідуальними обставинами пацієнта та умовами.

Виявлення випадків МЛС/Риф ТБ в дітей: Зусилля щодо впровадження сприятливих для дітей схем лікування ЛС ТБ, що включають бедаквілін, повинні здійснюватися паралельно з активізацією зусиль на рівні країни з усунення прогалин у виявленні випадків. Доказові інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування, що специфічні для різних умов з різним доступом до діагностичних тестів та РГК, застосовуються також і до дітей із імовірним МЛС/Риф ТБ, і їх необхідно широко впроваджувати, щоб гарантувати виявлення та ефективне лікування МЛС/Риф ТБ серед дітей.

Введення бедаквіліну: Рекомендації щодо дозування бедаквіліну та інших препаратів для лікування МЛС-ТБ в дітей віком до 6 років наведені у Таблиці 7.5. У таюлиці йдеться про адаптовану для дітей лікарську форму бедаквіліну, яка доступна у GDF Партнерства «Покласти край ТБ» з червня 2020 року, а саме таблетка 20 мг з рискою, яку можна приймати цілою або розчиняти у воді для пацієнтів, яким важко ковтати цілі таблетки. Ця лікарська форма бедаквіліну була включена до 8-го Переліку ВООЗ основних лікарських засобів для дітей (EMLc), опублікованого в жовтні 2021 року. Для полегшення введення диспергованy у воді суміш можна додатково змішувати з напоєм або м'якою їжею чи подрібнювати та змішувати з м'якою їжею безпосередньо перед її вживанням та введенням. Отже, якщо форма бедаквіліну по 20 мг недоступна, подрібнену форму по 100 мг, розчинену у воді, можна використовувати для застосування в дітей молодшого віку без шкоди для біодоступності. Дозування лікарських засобів, що використовуються у схемах лікування мультирезистентного ТБ другого ряду, залежно від ваги тіла (менше ніж 46 кг)

Коментар робочої групи:

Лікарський засіб «Бедаквілін» в дитячому дозуванні 20 мг та лікарський засіб «Клофазімін» в дитячому дозуванні 50 мг включено до переліку незареєстрованих лікарських засобів (за міжнародними непатентованими назвами), які можуть ввозитися на територію України з метою постачання за результатами закупівлі, проведеної особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров’я, для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров’я за кошти державного бюджету, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 15 листопада 2021 р. № 1182 (https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1182-2021-%D0%BF#Text).

Станом на 01.09.2022 доступ до педіатричних форм Бедаквіліну та Клофазиміну забезпечно за рахунок гуманітарної допомоги в рамках реалізації гранту Глобального фонду для боротьби з туберкульозом, ВІЛ/СНІДом та малярією.

Таблиця 7.5. Дозування лікарських засобів, що використовуються у схемах лікування мультирезистентного ТБ другого ряду, залежно від ваги тіла (менше ніж 46 кг)

Група	Препарат	Добова доза з урахуванням маси тіла[b]	Лікарські форми (мг/мл, якщо застосовується)	Вагові категорії[a]								Звична максимальна добова доза[b]	Коментарі
				від 3 до <5 кг	від 5 кг <7 кг	від 7 до <10 кг	від 10 до <16 кг	від 16 до <24 кг	від 24 до <30 кг	від 30 до <36 кг	від 36 до <46 кг		
А	Левофлоксацин	15-20 мг/кг	100 мг тд	5 мл (0,5 тд)	1	1,5	2	3	-	-	-	1,5 г	
			250 мг таб. (250 мг в 10 мл = 25 мг/мл)	2 мл[c]	5 мл (0.5 таб.)[c]	5 мл (0,5 таб.)[c]	1	1,5	2	3	3	1,5 г	
	Моксифлоксацин	10-15 мг/кг (стандартна доза)[d]	100 мг тд (100 мг в 10 мл = 10 мг/мл)	4 мл	8 мл	1,5	2	3	4	4	4	400 мг	
			400 мг таб. (400 мг в 10 мл = 40 мг/мл)	1 мл[c]	2 мл[c]	3 мл[c]	5 мл[c] (0,5 таб.)	7.5 мл[c] (0,75 таб.)	1	1	1	400 мг	
		Висока доза[d]	400 мг таб.	-		-	-	-	-	1 або 1,5	1,5	800 мг	
	Бедаквілін	-	20 мг тд[e]	від 0 до <3 місяців: 1,5 орд протягом 2 тижнів; потім 0,5 р/д П/С/ПЯ протягом 22 тижнів > 3 місяці: 3 орд протягом 2 тижнів; потім 1 р/д П/С/ПЯ протягом 22 тижнів		від 0 до <3 місяців: 1,5 орд протягом 2 тижнів; потім 0,5 орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів від 3 до <6 місяців: 3 орд протягом 2 тижнів; потім 1 орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів > 6 місяців: 4 орд протягом 2 тижнів; потім 2 орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів	від 3 до <6 місяців: 3 орд протягом 2 тижнів; потім 1 орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів > 6 місяців: 6 орд протягом 2 тижнів; потім 3 орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів	10 орд протягом 2 тижнів; потім 5 орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів		20 орд протягом 2 тижнів; потім 10 орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів		-	Щоденна навантажувальна доза використовується протягом перших 2 тижнів, після чого потрібна підтримувальна доза 3 рази на тиждень.
		-	100 мг таб.[e]	від 0 до <3 місяців: 3 мл орд протягом 2 тижнів; потім 1 мл орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів [c] > 3 місяці: 6 мл орд протягом 2 тижнів; потім 2 мл орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів с від 0 до <3 місяців: 3 мл орд протягом 2 тижнів; потім 1 мл орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів[c]		від 0 до <3 місяців: 3 мл орд протягом 2 тижнів; потім 1 мл орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів[c] від 3 до <6 місяців: 6 мл орд протягом 2 тижнів; потім 2 мл орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів[c] > 6 місяців: 8 мл орд протягом 2 тижнів; потім 4 мл орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів [c]	від 3 до <6 місяців: 6 мл орд протягом 2 тижнів; потім 2 мл орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів [c] > 6 місяців: 12 мл орд протягом 2 тижнів; потім 6 мл орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів [c]	2 орд протягом 2 тижнів; потім 1 орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів		4 орд протягом 2 тижнів; потім 2 орд П/С/ПЯ протягом 22 тижнів		-	

Група	Препарат	Добова доза з урахуванням маси тіла[b]	Лікарські форми (мг/мл, якщо застосовується)	Вагові категорії[a]								Звична максимальна добова доза[b]	Коментарі
				від 3 до <5 кг	від 5 кг <7 кг	від 7 до <10 кг	від 10 до <16 кг	від 16 до <24 кг	від 24 до <30 кг	від 30 до <36 кг	від 36 до <46 кг		
	Лінезолід	15 мг/кг орд за ваги 1-15 кг;	20 мг/мл суспензія	2 мл	4 мл	6 мл	8 мл	11 мл	14 мл	15 мл	20 мл	600 мг	
			150 мг тд [f]	2.5 мл	5 мл	1	1	2 г	2	2	3		
		10-12 мг/кг орд за ваги > 15 кг			(0,5 тд)								
			600 мг таб.	-	1.25 мл [c]	2.5 мл [c]	2.5 мл [c]	5 мл[c, g]	5 мл	5 мл	7.5 мл		
			(600 мг в						(0,5 таб.) [c]	(0,5 таб.) [c]	(0,75 таб.) [c]		
			10 мл = 60 мг/мл)										
B	Клофазамін	2-5 мг/кг (за щоденного застосування)	50 мг кап. або	1 П/ПЯ	1 П/С/ПЯ	1 П/С/ПЯ	1	1	2	2	2	100 мг	Для дітей < 24 кг. застосування 50 мг таб. є кращим варьантом.
			таб. [h]										
			100 мг кап. або	-	1 П/ПЯ	1 П/ПЯ	1 П/С/ПЯ	1 П/С/ПЯ	1	1	1	100 мг	
			таб. [h]										
	Циклосерин або теризидон	15-20 мг/кг за ваги від 7 до <30 кг [i]	125 мг	2 мл [c]	4 мл [c]	1	2	3	4	4	4	1 г	У дітей вагою від 3 до <7 кг доза нижча, ніж рекомендувалося раніше, у світлі високих експозицій, що спостерігаються у оновлених фармакокінетичних моделях.
			mini capsule										
			(cycloserine)										
			(125 мг in										
		10-15 мг/кг за ваги >30 кг	10 мл =										
			12.5 мг/мл)										
			250 мг cap (250 мг in 10 мл =	1 мл [c]	2 мл [c]	5 мл [c]	1	2	2	2	2	1 г	
			25 мг/мл)										
C	Етамбутол	15-20 мг/кг	100 мг тд	5 мл	1	2	3	4	-	-	-	-	
			(100 мг in 10 мл = 10 мг/мл)	(0,5 dt)									
			400 мг таб. (400 мг in 10 мл = 40 мг/мл)	1,5 мл [c]	3 мл [c]	4 мл [c]	6 мл [c]	1	1,5	2	2		
	Деламанід	-	25 мг тд [j]	1 орд	<3 місяці: 1 орд		1 дрд	2 вранці		2 дрд	2 дрд	-	
					> 3 місяці : 1 дрд			1 =ввечері					
			50 мг таб. [j]	5 мл	<3 місяці : 5 мл (0,5 таб.) орд [c]		5 мл	10 мл (1 таб.)		1 дрд [k]	1 дрд [k]		
			(50 мг в 10 мл	(0,5 таб.)			(0,5 таб.)	вранці					
			= 5 мг/мл)	od [c]	> 3 місяці: 5 мл (0,5 таб.) дрд [c]		дрд [c]	5 мл (0,5 таб.)					
								ввечері					

Група	Препарат	Добова доза з урахуванням маси тіла[b]	Лікарські форми (мг/мл, якщо застосовується)	Вагові категорії[a]								Звична максимальна добова доза[b]	Коментарі
				від 3 до <5 кг	від 5 кг <7 кг	від 7 до <10 кг	від 10 до <16 кг	від 16 до <24 кг	від 24 до <30 кг	від 30 до <36 кг	від 36 до <46 кг		
	Піразинамід	30-40 мг/кг	150 мг тд	5 мл	1	2	3	5	-	-	-	-	
			(150 мг в	(0,5 тд)									
			10 мл =										
			15 мг/мл)										
			400 мг таб.	2.5 мл [c]	5 мл	7.5 мл	1	2	2.5	3	4		
			(400 мг в		(0,5 таб.) [c]	(0,75 таб.) [c]							
			10 мл =										
			40 мг/мл)										
			500 мг таб.	2 мл [c]	5 мл	5 мл	1	1,5	2	2	3		
			(500 мг в		(0,5 таб.) [c]	(0,5 таб.) [c]							
			10 мл =										
			50 мг/мл)										
	Іміпенем-циластатин	-	500 мг + 500 мг ліофілізат для розчину для ін'єкцій, флакон (10 мл)	Не застосовується у пацієнтів <15 років (використовуйте меропенем)						2 флакони (1 г + 1 г) дрд		-	
	Меропенем	20-40 мг/кг	1 г powder for	1 мл	2 мл	4 мл	6 мл	9 мл	11 мл	1 флакон 3 рази на добу або 2 флакона дрд		-	Тільки для використання з клавулановою кислотою
		в/в кожні	injection, vial										
		8 годин	(20 мл)										
	Амікацин	-	500 мг/2 мл	Не рекомендується ВООЗ для дітей та підлітків віком до 18 років, але при використанні як терапія порятунку розраховуйте відповідно до використовуваного розведення.								-	
			Флакон	порятунку розраховуйте відповідно до використовуваного розведення.									
	Стрептоміцин	-	1 г флакон	Не рекомендується ВООЗ для дітей та підлітків віком до 18 років, але при використанні як терапія порятунку розраховуйте відповідно до використовуваного розведення.								-	
				порятунку розраховуйте відповідно до використовуваного розведення.									
	Етіонамід або протіонамід	15-20 мг/кг	125 мг тд	3 мл [c]	7 мл [c]	1	2	3	4	4	4	1 г	У разі непереносимості та сама загальна добова доза може бути введена в 2 прийоми або окремо від інших АМБП другого ряду (думка експертів).
			(етіонамід)										
			(125 мг в										
			10 мл =										
			12.5 мг/мл)										
			250 мг таб.	-	3 мл [c]	5 мл	1	2	2	2	2	1 г г	
			(250 мг in 10 мл =			(0,5 таб.) [c]							
			25 мг/мл)										
	Пара-аміносаліцилова кислота	200-300 мг/кг за 2 прийоми	натрієва сіль PAS (еквівалент 4 г PAS кислоти), саше	0.3 г дрд	0,75 г дрд	1 г дрд	2 г дрд	3 г дрд	3,5 г дрд	4 г дрд	4 г дрд	-	Повну дозу можна давати один раз на день увечері, якщо вона добре переноситься. (думка експертів).

ПР — побічні реакції; дрд — два рази на добу; кап. — капсули; тд — таблетки, що диспергуються; г —грам; кг— кілограм; мл — мілілітр; мг — міліграм; П/С/ПЯ — понеділок, середа, п'ятниця; орд — один раз на добу; розч. — розчин; сусп. — суспензія; таб. — таблетка.

[a] Дозування були встановлені групами з розробки настанови ВООЗ з лікування ЛС-ТБ (оновлення 2018 та 2020 року), Глобальною робочою групою ВООЗ з фармакокінетики та фармакодинаміки АМБП та групою експертів з ТБ і дітей і підлітків у 2021 та 2022 рр.

Вони ґрунтуються на останніх оглядах літератури і передових методах лікування МЛС/Риф ТБ (в дітей). Для деяких лікарських засобів дози визначалися за результатами фармакокінетичного моделювання на підставі принципу аллометричного масштабування та дозрівання (Дент П., Васман Р.Е., Франціс Дж. та ін. Одна доза не підходить всім: перегляд методики дозування ВООЗ для дітей з метою врахування нелінійного ефекту розміру тіла та дозрівання. / Dent P Wasmann RE, Francis J, et al. One dose does not fit all: revising the WHO paediatric dosing tool to include the non-linear effect of body size and maturation Lancet Child Adolesc Health. 2022; 6 (1): 9-10). Через фармакокінетичні властивості деяких лікарських засобів запропоновані дози можуть перевищувати вказані тут діапазони в мг/кг/добу для досягнення концентрацій у крові, близьких до цільових рівнів у середнього дорослого пацієнта. Рекомендації для вагової категорії 3-<5 кг, а також для бедаквіліну й деламаніду ґрунтуються на наявних зараз даних і можуть бути переглянуті з появою нових даних.

[b] Клініцисти можуть вирішити перевищити ці значення в окремих випадках для покращення терапевтичного ефекту. У немовлят з масою тіла менше ніж 10 кг рекомендується консультація з фахівцем з лікування ЛС ТБ в жітей через обмеженість даних про ріст і розвиток.

[c] Для введення цієї дози потрібне розчинення подрібнених таблеток для дорослих або вмісту капсул у 10 мл води. Кількість мл у таблиці відображає дозу, яку необхідно забезпечити. Це дозволяє уникнути подрібнення твердих лікарських форм, хоча біодоступність розчинених, подрібнених таблеток для дорослих сумнівна (бажано використовувати таблетки, що диспергуються, якщо вони наявні).

[d] Вища доза може бути використана, за винятком випадків, коли: існує ризик побічних реакцій; очікується, що рівні будуть знижені через фармакокінетичні взаємодії, неповноцінне харчування або інші чинники; чи штам має низький рівень хіміо резистентності.

[e] Було показано, що таблетки бідаквіліну для дорослих (100 мг), подрібнені та зважені у воді, біоеквівалентні таблеткам, проковтнутим повністю. Перед введенням таблетки 100 мг, подрібненої та зваженої у воді, необхідно інтенсивне перемішування/струшування.

[f] Очікується, що таблетки лінезоліду, що диспергуються, по 150 мг з'являться у продажу в 2022 році.

Група	Препарат	Добова доза з урахуванням маси тіла[b]	Лікарські форми (мг/мл, якщо застосовується)				Вагові категоріїа					Звична максимальна добова доза[b]	Коментарі
				від 3 до <5 кг	від 5 кг <7 кг	від 7 до <10 кг	від 10 до <16 кг	від 16 до <24 кг	від 24 до <30 кг	від 30 до <36 кг	від 36 до <46 кг		
Інші	Ізоніазид	15-22 мг/кг	100 мг тд	5 мл	1	1.5	2	3	4	4	4.5		Таблетка ізоніазиду 300 мг може використовуватися у пацієнтів з масою тіла ≥16 кг. Піридоксин завжди призначають дітям із високими дозами ізоніазиду (1–2 мг/кг).[n]
препарати[m]		(висока доза)	(100 мг в	(0.5 тд)									
			10 мл =										
			10 мг/мл)										
			50 мг/5 мл розч.	5 мл	9 мл Клавуланова кислота (як амоксицилін/ клавуланат)	15 мл	20 мл	-	-	-	-		
	Клавуланова кислота (як амоксицилін/ клавуланат)[o]	-	62,5 мг клавуланової кислоти у вигляді амоксициліну/клавуланату, 250 мг/62,5, порошок для перорального розчину, 5 мл [o]	1.5 мл	2 мл дрд [o]	3 мл дрд [o]	5 мл дрд [o]	8 мл дрд [o]	10 мл	10 мл	10 мл		Тільки для використання з карбапенемами. Для дітей та підлітків вагою ≥30 кг можна використовувати таблетки 500 мг/125 мг амоксициліну/клавуланату (див. таблицю А).
				дрд [o]					bd [o]	дрд [o]	дрд [o]		

[g] У разі використання 600 мг таб. та 150 мг тд для лікування дітей з масою тіла від 16 до <24 кг доза в мг/кг перевищуватиме 10–12 мг/кг, і клініцисти можуть обрати 1,5 тд або 4 мл 600· мг таб., розчиненених у 10 мл води.

[h] Таблетки клофазіміну технічно не диспергуються, але вони повільно (це займає приблизно 5 хвилин) розчиняються у воді (5 мл та 10 мл для таблеток по 50 мг та 100 мг, відповідно). Суспензію потрібно перемішати перед введенням. М'які желатинові капсули по 100 мг важко проковтувати маленьким дітям, тому країнам рекомендується зареєструвати таблетки по 50 мг.

[i] У дітей вагою від 3 до <7 кг дози нижчі, ніж раніше рекомендувалося. Це пов'язано з відносно високою дією з ооглду на ризик нейропсихіатричних ПР, що особливо важливо в разі одночасного застосування циклосерину з деламанідом.

[j] Було показано, що таблетки деламаніду для дорослих (50 мг), подрібнені та суспендовані у воді, біоеквівалентні таблеткам, які проковтують.

[k] Доза деламаніду для дітей і підлітків з масою тіла від 30 до < 46 кг відрізняється від дози, зазначеної для підлітків старшого віку та дорослих у тій же ваговій категорії.

[l] Амікацин і стрептоміцин можна застосовувати у дорослих віком 18 років і старше, у ситуаціях, коли не можна розробити ефективну схему з використанням пероральних препаратів, коли продемонстровано чутливість і вжито належних заходів для моніторингу ПР. Враховуючи сильний вплив втрати слуху на оволодіння мовою та здатність навчатися у школі, використання ін'єкційних препаратів у дітей має бути винятковим та обмежуватися терапією порятунку, а лікування має проводитись під суворим контролем, щоб гарантувати раннє виявлення ототоксичності. Для дітей віком від 2 років добова доза амікацину залежно від маси тіла становить 15–20 мг/кг, а стрептоміцину – 20–40 мг/кг. Щоб визначити дозування для немовлят і дітей віком до 2 років, потрібно проконсультуватися з педіатром-спеціалістом з ЛС ТБ та використовувати нижчу дозу в мг/кг для компенсації незрілого кліренсу. Спільне введення з лідокаїном рекомендується для зменшення болю в місці ін'єкції (Garcia- Пратс А.Дж., Роуз П.С., Дрейпер Х.Р. та ін.. Вплив спільного введення лідокаїну на біль та фармакокінетику внутрішньом'язового амікацину у дітей із мультирезистентним ТБ: Рандомізоване перехресне випробування. / Garcia-Prats AJ, Rose PC, Draper HR et al. Effect of Coadministration of Lidocaine on the Pain and Pharmacokinetics of Intramuscular Amikacin in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Randomized Crossover Trial. Pediatr Infect Dis J. 2018 Dec; 37 (12): 1199-1203).

[m] Ці препарати рекомендуються лише як супутній препарат (амоксицилін/клавуланова кислота) або не включені до груп А, В та С через відсутність даних останнього аналізу застосування триваліших схем лікування МЛС ТБ у дорослих (ізоніазид).

[n] Немовлятам піридоксин можна вводити у складі мультивітамінного сиропу.

[o] Використовувати тільки з карбапенемами та наявні тільки в комбінації з амоксициліном як ко-амоксиклав. Наприклад, для вагової категорії від 24 до <30 кг призначають амоксицилін/клавуланат у дозі 500/125 мг дрд.

Коментар робочої групи:

Можливі варіанти індивідуалізованих режимів лікування МЛС-ТБ для дітей різного віку та підлітків залежно від чутливості до фторхінолонів і тяжкості захворювання[1]

Чутливість до фторхінолонів	Схема[2]	Додаткові препарати
Чутливий до фторхінолонів	Bdq-Lfx-Lzd-Cfz-(Cs)	Cs, Dlm, PAS, Eto [3,4] (E, Z) [5]
Резистентний до фторхінолонів	Bdq-Lzd-Cfz-Cs-(Dlm) [6]	Dlm [e], PAS, Eto [3,4] (E, Z) [5]
Резистентний до фторхінолонів та	Lzd-Cs-Dlm [6]-E-Z [5]	Mpm-Clv, Eto [3,4], PAS [4]
Резистентний до бедаквіліну (± клофазимін)	Lzd-Cs-Dlm [6-]E-Z [5]	Mpm-Clv, Eto [3,4], PAS [4 7]

[1]У дітей віком до 15 років тяжкий перебіг ТБ визначається наявністю каверн, або двобічним ураженням легеневої паренхіми, або якщо наявний двобічний ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів з обструкцією дихальних шляхів на R ОГК, або позалегеневими формами ТБ, за виключенням периферичної лімфаденопатії. Під час визначення необхідної кількості ефективних АМБП або тривалості лікування необхідно враховувати наявність тяжкого гострого стану неповноцінного харчування, вираженості імуносупресії або позитивні результати мікробіологічних досліджень (Xpert MTB/RIF (Ultra), мікроскопія, посів.

[2] Препарати, зазначені у дужках у цьому стовпці, є рекомендаціями для застосування п'яти АМБП у разі тяжкого захворювання.
[3] Слід використовувати Et тільки в тому разі, якщо дитина або вихідний випадок/джерело інфекції не має відомої або передбачуваної мутації inhA.
[4] Pas та Et показали ефективність тільки в схемах без Bdq, Lzd, Cfz або Dlm і пропонуються тільки тоді, якщо неможливі інші варіанти схем лікування.
[5] Потрібно розглянути можливість призначення E та Z, якщо є дані про чутливість та неможливо скласти схему лікування з достатньою кількістю АМБП.
[6] У разі одночасного призначення Dlm та Cs важливо стежити за нейропсихіатричними побічними реакціями.
[7] Am не потрібно застосовувати у дітей через ризик незворотної втрати слуху та погану переносимість.

Джерело: Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків, 2022 (WHO operational handbook on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents; https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832)

Одночасне вживання їжі є важливим чинником, який потрібно враховувати під час оцінювання біодоступності. Біодоступність бедаквіліну була оптимізована в дослідженнях з сумісним прийомом їжі з високим вмістом жирів. Насправді треба зважати на частоту годування. У дітей грудного віку частота годування вища й сприяє прийому їжі з високим вмістом жиру, але потрібно також зважати на те, що буферна здатність їжі підвищується зі збільшенням частоти годування. Для покращення смакових якостей педіатричну форму бедаквіліну можна приготувати та вводити з різними харчовими продуктами (включно з водою, молочними продуктами, яблучним соком, апельсиновим соком, журавлинним соком, газованими напоями, йогуртом, яблучним пюре, банановим пюре та кашею). Препарат також стабільний протягом восьми годин, якщо зберігається в шприці. В ідеалі його потрібно приймати з їжею з високим вмістом жирів і треба уникати прийому натще, оскільки в такому разі експозиція бедаквіліну знижується.

Клінічний моніторинг: Ризик виникнення резистентності до бедаквіліну має бути ключовим міркуванням під час використання препарату. Через складнощі з отриманням відповідного зразка в дітей віком до 6 років проведення ТМЧ може бути ускладненим. Однак, якщо є побоювання з приводу набутої медикаментозної резистентності, потрібно докласти всіх зусиль для отримання відповідного зразка, наприклад індукованого мокротиння, шлункового або назофарингеального аспірата (кал не є відповідним зразком для проведення ТМЧ).

У дослідженні IMPAACT P1108 в жодної дитини віком до 6 років не було подовження інтервалу QT на 60 мілісекунд та вище в жодній з категорій. Майже всі діти також отримували клофазимін. У трьох дітей (з 11; 27 %) спостерігалося подовження інтервалу QT на 30-60 мілісекунд, яке було описане як легке та незначне. Загалом використання бедаквіліну в групах пацієнтів з супутніми порушеннями серцевої провідності та з супутніми препаратами, що подовжують інтервал QTc, потребує ретельного розгляду. Основне міркування щодо впровадження охоплює необхідність моніторингу безпеки, й навіть необхідність нарощування кадрового потенціалу (навчання, відпрацювання навичок персоналу) задля забезпечення належного моніторингу безпеки. Додаткові витрати, пов'язані з ширшим використанням бедаквіліну (на додачу до вищої вартості препарату), включають необхідність забезпечення апаратами ЕКГ та навченого персоналу для запису і читання ЕКГ. Проте ГРН вважає, що економія, пов'язана з потенційно коротшою тривалістю лікування, а також уникнення додаткових потреб у ресурсах, пов'язаних з використанням ін'єкційних препаратів (наприклад, для моніторингу з аудіометрією та наслідками для розвитку дитини), переважують витрати на впровадження та використання бедаквіліну.

Адаптація рекомендації до місцевих умов вимагатиме нарощування потенціалу та навчання персоналу з подальшим підтримувальним контролем і наставництвом. Впровадження цілковито пероральних схем лікування сприятиме децентралізації послуг з лікування МЛС ТБ й, отже, може поліпшити доступ до пацієнт-орієнтованої медичної допомоги.

Моніторинг та оцінювання

Необхідно контролювати відповідь на лікування та безпеку під час лікування з використанням графіків відповідних клінічних і лабораторних аналізів у пацієнтів з ТБ, в тому числі дітей, які отримують коротшу або тривалішу схему лікування МЛС ТБ. Це було успішно застосовано в попередніх дослідженнях коротших схем у польових умовах та у програмних умовах у Південно-Африканській Республіці.

Система ВООЗ для активного моніторингу безпеки лікарських засобів має застосовуватися до пацієнтів з ТБ, які отримують будь-яку схему лікування МЛС ТБ, для забезпечення належних заходів і прийнятного рівня моніторингу та оперативного реагування на побічні реакції, разом із моніторингом результатів лікування. Електрокардіографія показана дітям, які приймають дво- або трикомпонентні схеми, що, як вважається, подовжують інтервал QT. Специфічні біохімічні тести також мають бути доступними залежно від препаратів, включених до схем лікування.

У дітей моніторинг відповіді на лікування, що здійснюється за допомогою мазка та посіву мокротиння, може бути утруднений через складнощі з отриманням відповідних зразків для тестування. Однак у дітей з бактеріологічно підтвердженим діагнозом потрібно зробити всі розумні зусилля для демонстрації бактеріологічної конверсії. Після того, як посів став негативним, або в дітей, у яких ніколи не було підтвердженого діагнозу, повторне збирання зразків з дихальних шляхів може бути непотрібним, якщо у всьому іншому в дитини належна клінічна відповідь. Усунення клінічних симптомів і збільшення маси тіла можна використовувати як індикатори поліпшення стану. Усі діти повинні регулярно проходити диспансерне спостереження, включно з моніторингом маси тіла та зросту. За потреби дозу препарату потрібно коригувати зі збільшенням маси тіла.

Документування та звітування докладної інформації про діагноз, схеми лікування, клінічний моніторинг і результати лікування дітей та підлітків з МЛС/Риф ТБ важливі для моніторингу програмного впровадження нових рекомендованих схем, а також зусиль щодо покращення виявлення випадків ЛС ТБ серед дітей. Дані, отримані в національних програмах із застосування бедаквіліну в дітей різного віку, важливі для розширення доказової бази.

7.6. Застосування деламаніду в дітей віком до 3-х років із МЛС/Риф ТБ

Рекомендація

У дітей із ЛС/Риф ТБ віком до 3 років деламанід можна використовувати в складі триваліших схем лікування.

(Нова умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

Примітки

- Ця рекомендація доповнює поточну рекомендацію ВООЗ щодо триваліших схем лікування, що містять деламанід *(9):*
- Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ віком 3 років і старших, які приймають триваліші схеми *(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)*

Обґрунтування та докази

Запитання PICO: У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ віком до 3 років потрібно

використовувати цілком пероральну схему лікування, яка містить деламанід, чи інші схеми без деламаніду, що відповідають настановам ВООЗ?

Прогалина: Рекомендації, що застосовуються до дітей, ґрунтувалися на екстраполяції даних про ефективність у дорослих у поєднанні з даними про фармакокінетику та безпеку з випробувань фази II за участю дітей віком 3–17 років. Однак надання рекомендацій щодо застосування деламаніду в дітей віком до 3 років у минулому були неможливим через відсутність доказів, особливо щодо фармакокінетики, безпеки та переносності. Це ускладнило для клініцистів розробку пероральних схем лікування дітей віком до 3 років, особливо для дітей (або імовірного джерела інфекції) з резистентністю до фторхінолонів, якщо були обмежені можливості обрати препарати групи А та В. Отже, використання деламаніду в дітей віком до 3 років було визначено як прогалину, яку необхідно усунути в рамках оновленої настанови щодо ТБ в дітей і підлітків 2021 року.

Докази: Щоб відповісти на запитання PICO про застосування деламаніду в дітей віком до 3 років, ГРН проаналізувала дані відкритого випробування фази I з віковою деескалацією дози, проведеного для оцінювання фармакокінетики, безпеки та переносності деламаніду, що вводився двічі на добу протягом 10 днів дітям із МЛС/Риф ТБ, які отримували лікування за оптимізованою фоновою схемою, й дані відповідного відкритого розширеного дослідження. Були проаналізовані дані по когортах 1 (вік 12-17 років), 2 (вік 6-11 років), 3 (вік 3-5 років) та 4 (вік 0-2 роки) для обидвох протоколів. Експозиція препарату у віковій групі 0–2 років була нижчою, ніж у дітей віком від 3 років і старше, що потребувало моделювального/симуляційного підходу до дозування. У дітей віком 0-2 років не спостерігалося жодних сигналів безпеки з боку серця, відмінних від тих, про які повідомлялося в дорослих. Втім, ці результати потрібно враховувати, знаючи, що діти зазнавали меншої експозиції препарату в порівнянні з дорослими. Однак фармакодинамічне моделювання показало, що клінічно значущі зміни інтервалу QT (тобто подовження) малоймовірні в дітей віком до 3 років, навіть якщо для досягнення експозиції препарату, порівнянної з такою в дорослих, використовувалися вищі дози.

Вплив на центральну нервову систему був включений в інструкцію для медичного застосування деламаніду як у дорослих, так і в дітей (парестезія, тремор, тривога, депресія та безсоння) як важлива потенційна проблема безпеки препарату. У березні 2021 року спонсор дослідження опублікував заяву про намір змінити інструкцію для медичного застосування, включивши галюцинації як побічну реакцію. Цей новий сигнал безпеки був поширенішим серед дітей (у порівнянні з дорослими): 15 повідомлень у 14 дітей віком 2–16 років в Індії, Філіппінах, Південно-Африканській Республіці, Таджикистані та Україні. Серед дітей, які стикнулися з цим сигналом безпеки, були діти з ТБ з розширеною резистентністю (МЛС/ШЛС ТБ), яких лікували деламанідом у межах програми (12 повідомлень), а також діти, які брали участь у клінічних випробуваннях із вивчення застосування деламаніду для профілактики ТБ (три повідомлення). Сім із 15 повідомлень стосувалися дітей, які також отримували циклосерин (у межах програми). ГРН наголосила на важливості побічних реакцій з боку центральної нервової системи в дітей молодшого віку, зважаючи на динамічний розвиток головного мозку.

На додаток до даних із випробувань описово були проаналізовані дані педіатричних ІДП з ЛС ТБ (24 231 запис із всіх шести регіонів ВООЗ, більшість з Індії та Південно-Африканської Республіки). Пошук літератури було проведено у квітні 2020 року. Трохи менше ніж 20 000 цих медичних карток були використані для порівняння результатів лікування дітей, які отримували лікування від ЛС ТБ. До групи дітей з ЛС ТБ було включено лише 7 дітей віком до 3 років, які отримували деламанід, 14 дітей віком 3-6 років та 69 дітей віком 6-12 років. Усі 21 дитина віком до 6 років були успішно проліковані. Кількість дітей була недостатньою для узгодженого аналізу.

Міркування ГРН: ГРН зазначила, що коли почалося випробування деламаніду фази II, багато супутніх препаратів в оптимізованій фоновій схемі не були широко доступними (такі як лінезолід і моксифлоксацин). До початку випробування деламаніду фази III лінезолід і моксифлоксацин стали доступнішими, а це означало, що оптимізовані фонові схеми, використані в цьому випробуванні, ймовірно, були ефективнішими, що ускладнювало докази додаткового ефекту препарату (наприклад, деламаніду) в межах інтервенційної схеми. ГРН дійшла висновку, що бажані ефекти незначні. Дискусія ГРН про небажані ефекти була зосереджена на побічних реакціях, у тому числі пов'язаних із центральною нервовою системою та токсичними ефектами з боку серця, а також на нещодавно повідомленій побічній реакції у вигляді галюцинацій, що спричинила певне занепокоєння в членів ГРН, зважаючи на період динамічного розвитку головного мозку в дітей. ГРН вважає, що ризики та користь (і баланс між ними) сильно різняться для лікування дитини з резистентними формами ТБ (тобто МЛС/Риф ТБ та ШЛС ТБ), яка має обмежені варіанти лікування, в порівнянні зі здоровою дитиною, що має майбутній ризик розвитку МЛС ТБ (тобто, якщо деламанід застосовується для профілактики). Тому ГРН дійшла висновку, що баланс між бажаними та небажаними ефектами, ймовірно, сприяє проведенню втручання. ГРН також заявила, що з появою в майбутньому таблеток, що диспергуються, по 25 мг наслідки для ресурсів можуть відрізнятися. Було визнано, що триваліші схеми лікування, що містять деламанід, потенційно підвищують рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я та є прийнятними для зацікавлених сторін. Крім того, ГРН дійшла висновку, що використання деламаніду в дітей різного віку, ймовірно, буде доцільним з клініко-економічного погляду, особливо з урахуванням того, що зручна для дітей лікарська форма деламаніду мала стати доступною пізніше у 2021 році (ця форма вже доступна). У цьому висновку також зазначалося, що таблетки для дорослих не можна ділити, подрібнювати або розчиняти для полегшення прийому дітьми, оскільки це потенційно змінює біодоступність.

Міркування щодо підгруп

Позалегеневий ТБ: Використання деламаніду в дітей із позалегеневим МЛС/Риф ТБ може бути розглянуто (як складова триваліших схем лікування дітей із позалегеневим МЛС/Риф ТБ) шляхом екстраполяції даних, отриманих у дітей з ТБЛ; проте у випробуваннях деламаніду вивчалися фармакокінетика та безпека серед дітей з МЛС/Риф ТБ легень.

Діти, які живуть із ВІЛ: Діти, які живуть з ВІЛ, не були включені до випробувань. Хоча ці дослідження проводилися за участі здорових дорослих добровольцях, у звітах про дослідження взаємодії антиретровірусних препаратів припускається, що інгібітор

CYP3A4 лопінавір/ритонавір збільшує загальну експозицію деламаніду до 25 % [GMR: 1,22 (90 % ДІ 1,06, 1,40)]. Це збільшення не має клінічного значення та не потребує корекції дози. Жодних змін в експозиції деламаніду не спостерігалося в разі одночасного застосування тенофовіру [співвідношення середніх геометричних (ССГ): 0,96 (90 % ДІ 0,84, 1,10)], інгібітора CYP1A2, або ефавіренцу [ССГ: 0,94 (90 % ДІ 0,72, 1,23)], слабкого індуктора CYP3A4. Деламанід не впливає на експозицію в плазмі антиретровірусних препаратів тенофовіру, лопінавіру/ритонавіру або ефавіренцу. Досліджень взаємодії деламаніду з інгібіторами інтегрази не проводилося, але, ґрунтуючись на знаннях про метаболічні шляхи, очікується, що ризик потенційної метаболічної взаємодії деламаніду з цими лікарськими засобами є низьким. Отже, на підставі наявних даних деламанід можна призначати Д(П)ЖВ з МЛС/Риф ТБ, що отримують схему АРТ, без корекції дози.

Міркування щодо впровадження

Деламанід використовується в дорослих та підлітків з 2014 року, а дітей — з 2016 року (з 6 років) та 2019 року (з 3 років), і тому міркування щодо впровадження, пов'язані з його застосуванням у дітей віком до 3 років, є продовженням тих, що наявні зараз. Основними міркуваннями щодо впровадження, особливо застосовними до цієї вікової групи, є дозування, що ґрунтується на доступності таблеток по 25 мг, що диспергуються, і нейропсихіатричних побічних реакціях.

Лікарські форми деламаніду: Під час випробувань деламанід застосовували у вигляді таблеток по 25 мг, що диспергуються, досліджених у дітей віком 3-5 років. Біодоступність деламаніду може змінитися в разі розділення, подрібнення або розчинення таблеток по 50 мг, призначених для дорослих. Є також побоювання, що таблетка, призначена для дорослих, може розкришитися, якщо її спробувати розділити, а її вміст є надзвичайно гірким і неприємним на смак. Таблетки чутливі до окислення та нагрівання; тому, збереження фрагментів таблеток для використання в будь-який час, відмінний від часу прийому, може призвести до доставлення нижчої кількості діючої речовини, ніж очікувалося, разом із невідомими побічними продуктами окислення. Зручна для дітей лікарська форма деламаніду (таблетки по 25 мг, що диспергуються, без риски) була включена до 8-го Переліку ВООЗ основних лікарських засобів для дітей (EMLc), випущеного в жовтні 2021 році, а також схвалена Європейським агентством з контролю лікарських засобів у вересні 2021 році та доступна через GDF Партнерства «Покласти край ТБ» з жовтня 2021 року. Дітям у віковій групі 0-2 років вводили педіатричну лікарську форму у вигляді таблеток по 5 мг, що диспергуються, комерційний обіг якої не очікується. Прямого порівняння біоеквівалентності педіатричної форми деламаніду по 5 мг та таблеток деламаніду по 50 мг, призначених для дорослих, не проводилося. У перехресному дослідженні біоеквівалентності ні C_{max} [90 % ДІ; ССГ: 0,701, 0,809], ні AUC [90 % ДІ; ССГ: 0,775, 0,909] не задовольняли критеріям біоеквівалентності, встановленим регуляторними органами. Отже, педіатрична форма деламаніду по 5 мг та доросла форма деламаніду по 50 мг не є взаємозамінними.

Застосування деламаніду: Біодоступність деламаніду була оптимізована в ході випробувань шляхом прийому деламаніду з їжею з високим вмістом жирів; тому, введення деламаніду з їжею є важливим аспектом, на який потрібно зважати під час

практичного застосування. У новонароджених частота годування є вищою, що добре узгоджується з тим, що потрібно вводити продукти з вищим вмістом жиру.

Тривалість лікування: Скорочення загальної тривалості лікування до 18 місяців може бути розглянуто для дітей з нетяжким захворюванням. Запущений (або прогресуючий) ТБ передбачає наявність двобічного кавернозного ураження або великого паренхіматозного ушкодження на РГК. У підлітків і дорослих старше 15 років тяжкий позалегеневий ТБ передбачає наявність міліарного ТБ або ТБ менінгіту. У дітей віком до 15 років тяжкими вважаються позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні лімфатичні вузли або ізольоване утворення в середостінні без компресії.

Одночасне застосування деламаніду та бедаквіліну, а також застосування деламаніду довше як шість місяців: Під час засідання ГРН, проведеного в листопаді 2019 року, не виявили достатніх доказів, що дозволяють зробити висновок стосовно ефективності одночасного застосування обох препаратів. Проте група дійшла висновку, що дані про безпеку, оцінені у 2019 році, не передбачають додаткових проблем безпеки через одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду. Отже, бедаквілін і деламанід можна використовувати у пацієнтів з МЛС/Риф ТБ, якщо можливості вибору режимів лікування обмежені, наприклад унаслідок резистентності до багатьох препаратів або непереносності інших АМБП другого ряду. Для цих людей з ТБ повинні бути розроблені відповідні графіки моніторингу безпеки (на вихідному рівні й протягом всього лікування), включно з ЕКГ та моніторингом електролітів, і клініцисти повинні бути обізнані про інші препарати в складі схеми, які можуть подовжувати інтервал QT, або спричиняти інші потенційні побічні реакції. Для цих пацієнтів повинні бути розроблені відповідні графіки моніторингу безпеки (на вихідному рівні та протягом усього лікування), включно з ЕКГ та контролем електролітів; клініцисти повинні бути обізнані про інші препарати в складі схеми, які можуть подовжувати інтервал QT, або спричиняти інші потенційні побічні реакції.

Наявні докази використання деламаніду нині обмежені 6-місячною тривалістю, зазначеною в інструкції для медичного застосування, поруч з іншими препаратами в тривалішій схемі; подовження лікування за межі 6 місяців може розглядатися в кожному конкретному випадку.

Моніторинг та оцінювання

У дітей моніторинг відповіді на лікування, що здійснюється за допомогою мазка та посіву мокротиння, може бути утруднений через складнощі з отриманням відповідних зразків для аналізу; з тих самих причин важко отримати бактеріологічне підтвердження діагнозу. У дітей із бактеріологічно підтвердженим діагнозом потрібно зробити всі розумні зусилля для демонстрації бактеріологічної конверсії. Після того, як посів став негативним або в дітей, у яких ніколи не було підтвердженого діагнозу, повторне збирання зразків з дихальних шляхів може бути непотрібним, якщо у всьому іншому в дитини належна клінічна відповідь. Усунення клінічних симптомів і збільшення маси тіла можна використовувати як індикатори поліпшення стану. Усі діти повинні регулярно проходити диспансерне спостереження, включно з моніторингом маси тіла та зросту. За потреби дозу препарату потрібно коригувати зі

збільшенням маси тіла.

Ризик виникнення резистентності до деламаніду має бути ключовим чинником під час використання препарату. Через складнощі з отриманням відповідного зразка від дітей віком до 3 років проведення ТМЧ може бути утрудненим. Однак, якщо є побоювання щодо набутої медикаментозної резистентності, потрібно докласти всіх зусиль для отримання відповідного зразка, наприклад індукованого мокротиння, шлункового або назофарингеального аспірата.

У дітей віком 0–2 роки не спостерігалися сигнали безпеки з боку серця, відмінні від тих, про які повідомлялося в дорослих; однак вони значною мірою ґрунтуються на субтерапевтичних концентраціях. Враховуючи, що оцінювання інтервалу QTc перед введенням деламаніду не завжди доцільне з клініко-економічного погляду, може бути важливим адаптувати стратегії зниження ризику в разі призначення деламаніду в комбінації з іншими препаратами, що подовжують інтервал QTc (наприклад, зі стабільними електролітами).

Дуже важливим є моніторинг виникнення психоневрологічних побічних реакцій (включно з галюцинацією) у дітей, які отримували деламанід, як у разі госпіталізації, так і в разі домашнього лікування. Особливу увагу потрібно приділяти дітям, що отримують інші препарати з відомим психоневрологічним ефектом, такі як циклосерин. Отже, мають функціонувати активні системи моніторингу та управління безпекою АМБП , щоб своєчасно виявляти, контролювати та повідомляти про підозрювані чи підтверджені побічні реакції на лікарські засоби.

Документування та звітування докладної інформації про діагноз, схеми лікування, клінічний моніторинг і результати лікування дітей і підлітків з МЛС/Риф ТБ має важливе значення для моніторингу програмного впровадження нових рекомендованих схем, а також для зусиль щодо покращення виявлення випадків ЛС ТБ серед дітей. Дані, отримані з національних програм із застосування деламаніду в дітей різного віку, важливі для розширення доказової бази.

7.7-7.8. Децентралізовані та сімейно-орієнтовані інтегровані моделі медичної допомоги для надання протитуберкульозних послуг дітям і підліткам

Рекомендації:

7.7 В умовах високого тягаря ТБ може застосовуватися децентралізація протитуберкульозних послуг дітям і підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або перебувавшим у контакті з хворим на ТБ.

(Нова умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)

7.8 На додачу до стандартних протитуберкульозних послуг дітям і підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або перебувавшим у контакті з хворим на ТБ можуть надаватися інтегровані сімейно-орієнтовані послуги.

Примітки

- Ці рекомендації застосовуються до протитуберкульозних послуг протягом усього каскаду лікування з фокусом на виявлення випадків захворювання та проведення ПЛ ТБІ ТБ інфекції.

- Вони застосовні до дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ з погляду впливу на виявлення випадків. Вони також поширюються на дітей і підлітків, які перебувалі в контакті з джерелом інфекції, які відповідають критеріям проведення ПЛ ТБІ ТБ інфекції, з погляду впливу на організацію ПЛ ТБІ. Діти та підлітки з ознаками та симптомами, що потребують обстеження на ТБ, також можуть мати контакт з ТБ в анамнезі (контактні особи хворих на ТБ). Діти та підлітки, які перебували у контакті з ТБ й не мають ознак та симптомів, повинні бути обстежені щодо відповідності критеріям проведення ПЛ ТБІ ТБ інфекції.
- Рекомендація щодо децентралізованих послуг стосується розширення протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків на периферійних рівнях системи охорони здоров'я та ближче до громади, а не до заміни спеціалізованих педіатричних протитуберкульозних послуг на вищих рівнях системи охорони здоров'я.
- Децентралізація має бути пріоритетною для умов і груп населення з недостатнім доступом до послуг та/або в регіонах із високою поширеністю ТБ.
- Інтегровані сімейно-орієнтовані підходи рекомендуються як додатковий варіант до стандартних протитуберкульозних послуг, наприклад разом зі спеціалізованими послугами, які можуть мати обмежений рівень інтеграції з іншими програмами або обмежені зв'язки із загальними медичними послугами.
- Сімейно-орієнтована медична допомога є наскрізним принципом медичного обслуговування дітей на всіх рівнях системи охорони здоров'я.

Обґрунтування та докази

Запитання PICO:

a. У дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ потрібно використовувати децентралізацію протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків чи протитуберкульозні послуги для дітей і підлітків мають бути централізованими (на рівні спеціалізованих чи третинних лікарень)?
b. Для збільшення охоплення ПЛ ТБІ серед дітей і підлітків, схильних до ризику зараження ТБ, треба використовувати децентралізацію послуг з профілактики та лікування ТБ чи послуги з профілактики та лікування ТБ мають бути централізованими (на рівні спеціалізованих або третинних лікарень)?
c. Для дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ потрібно використовувати інтегровані сімейно-орієнтовані послуги чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги?
d. У дітей і підлітків, перебували в контакті з джерелом ТБ, потрібно використовувати інтегровані сімейно-орієнтовані послуги чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги для збільшення охоплення ПЛ ТБІ серед відповідних дітей і підлітків?

Докази: Щоб відповісти на цю групу запитань PICO, було проведено систематичний огляд досліджень, у яких оцінено вплив моделей децентралізованої інтегрованої або сімейно-орієнтованої медичної допомоги на діагностику, лікування або профілактику ТБ в дітей і підлітків з ТБ віком 0–19 років, включно з дітьми (0-9 років) та підлітками

(10–19 років). У лютому 2021 року було проведено пошук у базах даних PubMed, Embase, Web of Science, Global Index Medicus, Global Health та Cochrane Central, а також використано посилання на 17 пов'язаних оглядів. Було виявлено та оцінено 3265 витягів з баз даних та 129 додаткових посилань з відповідних оглядів. 516 повнотекстових статей було оцінено щодо відповідності критеріям, з яких було виявлено 25 порівняльних досліджень (7 рандомізованих, 18 обсерваційних); було додано одне неопубліковане обсерваційне дослідження, що загалом становило 26 досліджень. Чотири дослідження (одне рандомізоване та три обсерваційні) були виключені після огляду, оскільки описаною моделлю медичної допомоги була підтримка лікування на рівні громади, для якої вже існує рекомендація ВООЗ. З решти включених досліджень в 16 були елементи децентралізації, в п'яти — елементи інтеграції та в трьох — елементи сімейно-орієнтованої медичної допомоги; чотири дослідження містили елементи більш ніж однієї моделі медичної допомоги, що становила інтерес, але дослідження були включені тільки на підставі їхньої основної моделі, такої як децентралізація або інтегрована сімейно-орієнтована медична допомога. Більшість досліджень було зосереджено на віковій групі 0–14 років.

У дослідженнях, у яких первинним втручанням була децентралізація, здебільшого було оцінено результати діагностики або реєстрації випадків (n=16), з меншою кількістю оцінок результатів ПЛ ТБІ (n=3). Загалом втручання, які включали як зміцнення діагностичного потенціалу в закладах первинної медичної допомоги, так і зміцнення зв'язків між громадами та закладами, стабільно продемонстрували збільшення кількості зареєстрованих випадків та початку ПЛ ТБІ, тоді як втручання, які включали лише заходи на рівні громади, цього не показали.

Було виявлено два дослідження інтегрованих послуг, що продемонстрували, що на реєстрацію випадків має обмежений вплив скринінг в дитячих клініках загального профілю або спільне розміщення протитуберкульозних послуг ТБ та послуг АРТ. Два виявлені дослідження сімейно-орієнтованої медичної допомоги показали, що надання пакетів соціально-економічної підтримки сім'ям, ураженим ТБ, було пов'язане з частішим початком і завершенням ПЛ ТБІ.

Автори огляду зазначили, що, попри наявність великого обсягу літератури з питань інтегрованої та сімейно-орієнтованої медичної допомоги, дані щодо конкретного впливу цих моделей на результати ТБ в дітей і підлітків обмежені. Було відзначено деякий збіг між інтеграцією протитуберкульозних послуг до неспеціалізованих закладів, зокрема загальних амбулаторій або закладів первинної медичної допомоги, й децентралізацією. Для огляду доказів це було штучним поділом, у той час як на практиці децентралізація та інтеграція протитуберкульозних послуг на первинній ланці можуть відбуватися одночасно.

Міркування ГРН: Щодо розглянутих фактичних даних про вплив децентралізації на виявлення випадків ТБ, ГРН зазначила, що у двох клінічних випробуваннях та одному обсерваційному дослідженні надомного скринінгу (без посилення на базі медичних закладів) було менше випадків встановлення діагнозу та реєстрації ТБ серед дітей віком до 15 років в інтервенційній групі проти контрольної групи, але жодна з цих відмінностей не була статистично значущою. ГРН визнала, що, попри те, що кількість зареєстрованих випадків на вищих рівнях надання медичної допомоги може

зменшитися, виявлення ТБ може покращитися, якщо дітей оглядає компетентний лікар у першій точці доступу (наприклад, на рівні первинної медичної допомоги). Загалом було визнано, що докази були невизначеної значущості. ГРН дійшла висновку, що користь від підвищення виявлення випадків захворювання та збільшення кількості дітей з ТБ, яким розпочато протиТБне лікування, переважує побоювання з приводу необґрунтованого призначення лікування. Отже, небажані ефекти виявлення випадків захворювання вважалися незначними. ГРН обговорила потенційні ризики лікування ПЛ ТБІ на периферійному рівні, включно з невиявленими побічними реакціями, такими як побічні реакції з боку печінки, й недостатніми можливості для їхнього лікування. Крім того, може існувати ризик розвитку захворювання на ТБ під час курсу ПЛ ТБІ. Усі ці небажані ефекти потенційно можуть статися, але було визнано, що вони є рідкісними й такими, що не спричиняють серйозного занепокоєння. Отже, небажані ефекти від застосування ПЛ ТБІ також було визнано незначними. Загалом ГРН погодилася з тим, що баланс бажаних і небажаних ефектів, ймовірно, сприяє децентралізації протитуберкульозних послуг для виявлення випадків захворювання та надання ПЛ ТБІ дітям і підліткам. Група зауважила, що важливими чинниками є відмінності в умовах та наявності належних ресурсів.

ГРН визнала, що інтегрована сімейно-орієнтована медична допомога охоплює втручання на рівні домогосподарства для виявлення членів домогосподарства, які потребують обстеження на ТБ, ПЛ ТБІ, підтримку в лікуванні тощо. Загалом попри відсутність даних про небажані ефекти та низьку якість даних, група експертів погодилася з тим, що існують дані про позитивні ефекти сімейно-орієнтованої медичної допомоги. Було висловлено припущення, що інтегрована сімейно-орієнтована медична допомога могла б стати доповненням до стандартної медичної допомоги, а також спеціалізованих послуг, які не мають інтеграційного компонента. Було відзначено, що сімейно-орієнтована медична допомога в сенсі участі сім'ї є основним принципом медичного обслуговування дітей.

Члени ГРН зауважили, що встановлення конкретних чинників, пов'язаних із тягарем ТБ або організацією надання медичних послуг, може вплинути на їхню клініко-економічну доцільність і прийнятність, а також на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я. Група також визнала, що початкові витрати системи охорони здоров'я на створення децентралізованих та сімейно-орієнтованих інтегрованих послуг можуть бути відносно високими (такі як інфраструктура, людські ресурси, навчання, обладнання, участь громади), але ці витрати, ймовірно, з часом зменшаться, якщо припустити, що люди з ТБ ефективно лікуються, а ПЛ ТБІ надається на периферійному рівні, що призводить до зниження захворюваності на ТБ. Децентралізовані та сімейно-орієнтовані інтегровані послуги можуть призвести до значної економії коштів для уражених сімей. Було визнано, що рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я є наскрізним питанням, яке впливає також на витрати. ГРН наголосила, що впровадження ПЛ ТБІ може бути дуже складним завданням через високий рівень втрати зв’язку з пацієнтами для подальшого спостереження в програмах, що впроваджуються на вищих рівнях системи охорони здоров'я з огляду на те, що діти, які відповідають критеріям ПЛ ТБІ, не є хворими. Група погодилася з тим, що децентралізація та інтеграція послуг можуть потенційно підвищити рівність

пацієнтів у питаннях охорони здоров'я та підвищити успіх програми, й дійшла висновку, що економічна ефективність, ймовірно, свідчить на користь децентралізованих і сімейно-орієнтованим інтегрованих підходів як до виявлення випадків захворювання, так і до проведення ПЛ ТБІ.

Хоча ГРН наголосила на важливості взяття до уваги потенційного впливу стигми в разі децентралізації протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків на нижчі рівні, група дійшла висновку, що децентралізовані підходи, ймовірно, є прийнятними для основних зацікавлених сторін. Загалом було визнано, що децентралізовані та сімейно-орієнтовані інтегровані підходи є доцільними до впровадження з клініко-економічного погляду, хоча така доцільність може змінюватися залежно від інфраструктури, наявного фінансування та структури ПЛ ТБІ, серед іншого. Проте належні інвестиції мають вирішальне значення для забезпечення таких аспектів децентралізованих підходів, як прийнятність, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я та клініко-економічна доцільність.

Міркування щодо підгруп

Клінічна картина захворювання в ***підлітків*** є подібною до картини в дорослих, тому підлітки можуть потребувати відмінних втручань у порівнянні з дітьми молодшого віку. У межах розгляду вихідного питання щодо підлітків було скликано групу експертів, щоб запропонувати дії щодо оптимізації залучення підлітків до лікування ТБ. Пропоновані заходи зосереджені на двох сферах: реформування наявної практики, шкідливої для підлітків, хворих на ТБ; та розробка плану для підлітків у межах кожної національної програми для надання високоякісних протитуберклуьозних послуг, орієнтованих на підлітків.

Реформування наявної практики для покращення добробут підлітків:

- подання дезагрегованих за віком даних для підлітків за віковими категоріями 10–14, 15–19 та 20–24 років (згідно з поточною вимогою ВООЗ для країн з електронними системами звітності випадків захворювання);
- включення підлітків як пріоритетної групи для активного виявлення випадків захворювання, відстеження контактів, лікування інфекції та санітарної просвіти;
- забезпечення сімейно- та громадо-орієнтованих моделей надання медичної допомоги підліткам з наданням підтримки лікування в межах моделей лікування, що відповідають рівню розвитку, силами МПРГ або шляхом взаємодопомоги однолітків, чи за допомогою цифрових технологій прихильності до лікування, таких як лікування з відеопідтримкою, або силами навчених членів сім'ї чи осіб, які здійснюють догляд,;
- ведення до мінімуму ізоляції та госпіталізації підлітків, хворих на ТБ, із запровадженням політики ізоляції на підставі доказів заразності (наприклад, дозвіл підліткам повернутися до школи чи вищої освіти, пройти професійну підготовку або працювати, щойно вони перестануть бути заразними, і наявність відповідних структур підтримки лікування та забезпечення прихильності до лікування);

- приділення першочергової уваги підліткам (особливо віком до 18 років) у клінічних випробуваннях та обсерваційних дослідженнях методів лікування інфекції та хвороби, зумовлених чутливим ТБ та ЛС ТБ, та дослідженнях з діагностики ТБ;
- впровадження максимально коротких ефективних схем лікування ТБ та ПЛТ для підлітків з метою поліпшення прихильності до лікування та мінімізації перешкод у навчанні та інших завданнях розвитку;
- обговорення побічних реакцій на препарати першого або другого ряду, включно з розглядом прийнятності для підлітків потенційних побічних реакцій на лікарський засобі з підлітками та особами, яка здійснює за ними догляд, перед початком лікування;
- консультування підлітків за методами контрацепції.

ВООЗ встановила стандарти, які є справедливими, доступними, прийнятними, відповідними та ефективними для надання якісних медичних послуг для підлітків. В ідеалі за плануванням запровадження цих стандартів мають спостерігати комітети експертів з медичної допомоги та охорони здоров'я підлітків, підлітки та молоді люди, які пройшли АМБТ, та їхні сім'ї, а також захисники інтересів молоді. Оцінювання наявних прогалин і бар'єрів на шляху надання якісної медичної допомоги підліткам у межах програм ТБ є першим кроком у процесі розробки таких послуг. Під час планування можуть бути використані дані та показники ТБ з розбивкою за віком, а також наявні моделі надання медичної допомоги підліткам у зв'язку з ВІЛ, сексуальним та репродуктивним здоров'ям й іншими станами здоров'я. Наступними кроками у циклі планування є моніторинг впровадження планів, орієнтованих на підлітків, і їхня інтеграція в національні процеси звітності.

До національних планів щодо покращення протитуберкульозних послуг для підлітків можуть бути включені такі компоненти для конкретних умов: Забезпечити надання медичної допомоги підліткам медичними працівниками, які мають знання та навички догляду за цією віковою групою. Проводити регулярне навчання клініцистів, медсестер та багатопрофільного персоналу, який надає медичну допомогу підліткам, з метою кращого розуміння та реагування на потреби, цінності та переваги підлітків, а також забезпечення конфіденційної, неупередженої та дестигматизуючої допомоги.

- Проводити навчання медичних працівників загального та спеціалізованого профілю для підвищення їхньої поінформованості про специфічні для підлітків ризики, пов'язані з ТБ, й належне використання скринінгу, діагностики та направлення до спеціалістів з ТБ.
- Розширити доступ підлітків до протитуберкульозних послуг, запропонувавши приймальні години після школи та у вихідні дні; звести до мінімуму часу очікування для підлітків у клініці; надавати допомогу підліткам на рівні громади або децентралізовано; та полегшити переміщення між місцями надання протитуберкульозної допомоги, коли підліткам необхідно переїхати, наприклад для навчання, роботи чи зміни місця проживання.
- Активно виявляти ширші потреби у медичній допомозі для підлітків з ТБ, поєднуючи лікування ТБ з іншими послугами охорони здоров'я, наприклад у

комплексних клініках для підлітків. За відсутності комплексних медичних послуг забезпечити чіткі шляхи направлення до спеціалістів із загальних проблем зі здоров'ям, таких як репродуктивне здоров'я, допологовий догляд, допомога в разі ВІЛ, лікування розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, імунізація та психіатрична допомога.

- Проводити просвіту та надавати орієнтовану на молодь інформацію, подану мовою, доступною для підлітків, осіб, які здійснюють догляд за ними, й широкого загалу, з метою зниження стигми, пов'язаної з ТБ, й підвищення поінформованості громадськості про чутливість підлітків до ТБ, симптоми ТБ та можливості тестування на ТБ.
- Задовольняти психосоціальні та психічні потреби підлітків з ТБ, включно з ризиками депресії та вживання психоактивних речовин. Втручання, спрямовані на запобігання поширеним психічним розладам (наприклад, депресії та тривоги), можуть сприяти встановленню соціальних зв'язків. Розглянути регулярний скринінг на психічні розлади, надання консультацій та інших форм психологічної підтримки, найму кваліфікованих консультантів з-поміж однолітків з ТБ й створення груп взаємодопомоги.
- Надавати особам, які здійснюють догляд, можливість ефективно підтримувати лікування підлітків від ТБ, включно з навчанням, консультуванням, а також виявленням і задоволенням потреб сім'ї або осіб, які здійснюють догляд за підлітками, таких як фінансові складнощі.
- Співпрацювати з сектором освіти для розробки політики, що сприяє залученню до навчання та утриманню в школі/університеті школярів/учнів з ТБ, сприяти скринінгу на ТБ та відстеженню контактів, а також надавати підтримку у лікуванні ТБ, якщо це необхідно для учнів у школі. Активно взаємодіяти з місцевими школами, щоб учні краще розуміли програму з боротьби з ТБ, та підтримувати школи, щоб вони могли раціонально та позитивно реагувати на учнів із ТБ.
- Співпрацювати з іншими секторами для задоволення основних потреб підлітків з ТБ та їхніх сімей. Це може бути пов'язано з непосильними фінансовими наслідками (прямими та непрямими) через ТБ та його лікування на основні потреби, включно з продовольчою безпекою та потребою підлітків у продовженні освіти.

Контактні особи пацієнтів ТБ: Проведення ПЛ ТБІ протягом багатьох років було зосереджено переважно на дітях віком до 5 років. У 2018 році цільові групи для надання ПЛ ТБІ були розширені завдяки включенню осіб різного віку, що контактували з хворими на ТБ. Наявні дані з глобальної бази даних ТБ показують, що охоплення ПЛ ТБІ серед осередкових контактних осіб хворих на ТБ, є низьким, особливо серед дітей віком від 5 років.

У дітей з ознаками й симптомами загальних захворювань, що збігаються з ознаками та симптомами ТБ, підходи до інтеграції протитуберкульозних послуг до їхнього медичного обслуговування можуть покращити виявлення випадків захворювання та надання ПЛ ТБІ.

До цих підгруп належать:

- Діти з ТГНХ
- Діти з тяжкою пневмонією

- Діти, які живуть із ВІЛ
- Діти з іншими хронічними захворюваннями.

Міркування щодо впровадження

Вимоги до системи охорони здоров'я: Навчання медичних працівників на периферійних рівнях системи охорони здоров'я є найважливішою вимогою забезпечення належного впровадження децентралізованих підходів. Так само на периферійному рівні є потреба в ресурсах, особливо на початковому етапі для запровадження надання послуг. Очікується, що в міру створення та ефективного впровадження послуг, довгостроковий вплив призведе до зниження захворюваності на ТБ з відповідним скороченням потреб у ресурсах. Можна застосовувати поетапний підхід, якщо він є найдоречнішим у країні чи регіоні, залежно від місцевого тягаря ТБ, наявності внутрішнього чи донорського фінансування, а також технічної й програмної підтримки.

Чинники, які потрібно враховувати під час децентралізації протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків, охоплюють: наявну інфраструктуру (наприклад, базову медичну інфраструктуру, потреби в розширенні чи модернізації), застосовну нормативно-правову базу, фінансування, вибір між операційними дослідницькими умовами або програмним впровадженням, питання кадрових ресурсів (включно з потребами в персоналі та розвиток людських ресурсів, таких як нарощування потенціалу/навчання й навички консультування), моніторинг і оцінювання, проведення якісних досліджень потреб громади, вивчення думок (включно з поглядами на стигму) та пропозицій. Децентралізація послуг до рівня первинної медичної допомоги вимагає, щоб протитуберкульозні послуги для дітей і підлітків були інтегровані в загальні послуги, що може призвести до значного збігу між децентралізованим та сімейно-орієнтованим інтегрованим підходами.

Відстеження контактів: Активне відстеження контактів на рівні громади та домогосподарства є важливим втручанням як для поліпшення виявлення випадків, так і для проведення ПЛ ТБІ серед дітей і підлітків.

Зміщення завдань: Децентралізація повинна стосуватися не лише рівнів системи охорони здоров'я, але в ідеалі також має здійснюватися в рамках однієї структури шляхом навчання всіх медичних працівників, які здійснюють медичне обслуговування дітей і підлітків, методам розпізнавання та лікування ТБ. Цей так званий перерозподіл завдань був згаданий ГРН як важливий чинник впровадження.

Сімейно-орієнтована та інтегрована медична допомога: Хоча у сфері медичного обслуговування дітей медична допомога надається навколо сім'ї, концепція сімейно-орієнтованої медичної допомоги чітко не окреслена. Сімейно-орієнтована медична допомога пов'язана з найпоширенішою концепцією пацієнт-орієнтованої медичної допомоги. Існує безліч описів, які охоплюють компоненти підтримки та навчання, що ґрунтуються на індивідуальних потребах, побудові партнерства між пацієнтом та лікарем і спільним ухваленням рішень. Сімейно-орієнтована медична допомога також охоплює заходи на рівні домогосподарства, спрямовані на виявлення членів домогосподарства, які потребують обстеження на ТБ, ПЛ ТБІ, підтримку в лікуванні тощо. Оскільки концепція сімейно-інтегрованої медичної допомоги може залежати

від конкретних умов, один із перших кроків у її впровадженні охоплює уточнення того, яке визначення застосовується до умов, у яких вона має бути впроваджена. Подібно до цього, стратегія впровадження залежить від умов і повинна враховувати специфіку країни чи регіону та соціальні, культурні й суспільні цінності.

Пакет протитуберкульозних послуг повинен бути визначений і розроблений в тісній співпраці з іншими відповідними програмами, наприклад через наявну технічну робочу групу з ТБ в дітей і підлітків. Цей пакет має ґрунтуватися на виявленні та задоволенні потреб у потенціалі для національних програм, зацікавлених у впровадженні запропонованих втручань, і, в ідеалі, на уявленнях сім'ї та громади про ідеальну модель сімейно-орієнтованої медичної допомоги. Він може охоплювати моделі на рівні громади для відстеження активних контактних осіб, виявлення дітей з ознаками та симптомами ТБ або частину рутинних послуг з моніторингу зростання або інтегровану модель для впровадження у педіатричних клініках загального профіля, починаючи з хворої дитини та виявлення ознак і симптомів, що вказують на високу ймовірність ТБ.

Інтеграція може розпочатися всередині сім'ї, шляхом надання сім'ї знань, що дозволяють розпізнавати ознаки та симптоми, розуміти важливість історії контактів, знати, коли звертатися по допомогу до закладу охорони здоров’я та як мінімізувати стигму, пов'язану з ТБ. Належні точки входу забезпечують ефективний відправний пункт у системі охорони здоров'я. Наприклад, протитуберкульозні послуги для дітей і підлітків можуть бути інтегровані в ЗОЗ, що лікують неповноцінне харчування, антенатальну допомогу, розширену програму імунізації, стаціонарні пункти, протитуберкульозні та легеневі клініки для дорослих, клініки ВІЛ та педіатричні клініки загального профілю. В ідеалі протитуберклуьозна допомога має бути інтегрована до загальних медичних послуг, а не обмежуватися посиленням координації між двома програмами. Проте залишається важливим визначити оптимальний потік пацієнтів між медичними послугами та вибудувати міцні зв'язки між точками звернення по дитячу допомогу та протитуберкульозними клініками, особливо в закладах, де ці послуги розділені фізично. Це має вирішальне значення для підвищення якості послуг, включно з подальшим спостереженням за хворими на ТБ під час діагностичного оцінювання, а також для забезпечення точності реєстрації та звітування. На початковому етапі можна розглянути пілотні програми, які за необхідності потрібно оцінити та скоригувати, а потім розширити.

Чинники, на які треба зважати під час розробки інтегрованого підходу до лікування ТБ в дітей і підлітків, охоплюють наявну інфраструктуру (наприклад, базову медичну інфраструктуру, потреби в розширенні чи модернізації), застосовну нормативно-правову базу, фінансування, вибір між умовами операційних досліджень або програмним впровадженням, питання кадрових ресурсів (включно з потребами в персоналі та розвитком людських ресурсів, такі як нарощування потенціалу/навчання й навички консультування), моніторинг та оцінювання, проведення якісних досліджень потреб громади, вивчення думок (включно з поглядами на стигму) та пропозицій.

Диференційоване надання послуг — це особистісно-орієнтований підхід, розроблений у межах програми з ВІЛ, який спрощує та адаптує послуги, пов’язані з

ВІЛ, по всьому каскаду надання медичної допомоги в такий спосіб, щоб одночасно задовольняти потреби ЛЖВ, і є вразливими до нього, й оптимізувати наявні ресурси в системах охорони здоров'я. Принципи ДНП диференційованого надання послуг можуть бути застосовані до профілактики, тестування, призначення медичної допомоги, початку та подальшого спостереження за АРТ, а також інтеграції медичної допомоги, пов’язаної з ВІЛ, коінфекціями та супутніми захворюваннями. Цей підхід ґрунтується на ідеї про те, що, якщо сім'ям надається можливість взаємодіяти із системою охорони здоров'я, це може забезпечити можливий механізм для інтеграції протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків до програм первинної медичної допомоги або інших програм.

Моніторинг та оцінювання

Перехід до децентралізованих сімейно-орієнтованих інтегрованих послуг вимагає ретельного планування та регулярного контролю над виконанням плану. Необхідно визначити та задовольнити потреби національної протитуберкульозної програми в потенціалі для впровадження запропонованих заходів.

Розширене збирання даних про ТБ в дітей і підлітків потенційно вимагає значного додаткового часу, а збирання докладних даних може бути можливим лише в конкретних умовах операційних досліджень. Програми зазвичай мають реєстри для відстеження контактів, реєстрації лікування та результатів, а також реєстри ПЛ ТБІ. Використання цих (переважно електронних) засобів має важливе значення, оскільки програми переходять до більш децентралізованого та сімейно-орієнтованого підходу для забезпечення комплексного ведення та лікування. Необхідно оцінити та покращити використання цих засобів, у тому числі за допомогою операційних досліджень.

Важливо відстежувати кількість дітей, яким було встановлено діагноз на різних рівнях системи охорони здоров'я, включно з часткою дітей, що мають бактеріологічне підтвердження, часткою дітей, яким було поставлено клінічний діагноз, а також кількістю дітей, які розпочали та завершили ПЛ ТБІ. Дезагрегування даних за статтю матиме важливе значення для оцінювання впливу на гендерну рівність. Важливими компонентами є оцінювання якості послуг (що охоплює якість усіх етапів шляху пацієнта, від скринінгу до діагностики та лікування), а також задоволеності клієнта.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 5 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ:

ВЕДЕННЯ ТБ В ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ (2022)

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/346387, accessed 1 December 2021).
2. Marais B. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):392-402.
3. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Lancet. 2020;395(10228):973-84.
4. Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, Sawyer SM, Graham SM. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. Eur Respir J. 2018;51:1702352.
5. The Sustainable Development Agenda. [website] (https://www.un.org/sustainabledevelopment/development-agenda/, accessed 1 December 2021.
6. The END TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf, accessed 1 December 2021).
7. Political declaration of the UN General Assembly High-Level Meeting on the Fight Against Tuberculosis, 26 September 2018. New York: United Nations; 2019 (https://www.who.int/docs/default-source/documents/ tuberculosis/political-declaration-un-general-assembly-tb-tuberculosis.pdf?sfvrsn=4f4090dc_1&downloa d=true, accessed 1 December 2021).
8. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/112360, accessed 1 December 2021).
9. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/332397, accessed 2 December 2021).
10. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/275422, accessed 1 December 2021).
11. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening - systemaaic screeninn for tuberculoois disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/340255, accessed 1 December 2021).
12. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/311259, accessed 1 December 2021).

13. BCG vaccines: WHO position paper - February 2018. Weekly Epidemiological Record. 2018;93(8):73-96.
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170, accessed 1 December 2021).
15. 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(9):e898-e906.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/342331, accessed 1 December 2021).
17. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/44652, accessed 1 December 2021).
18. Kay AW, Gonzalez Fernandez L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8:CD013359.
19. Jaganath D, Wambi P, Reza TF, Nakafeero J, Aben EO, Kiconco E, et al. A prospective evaluation of Xpert MTB/RIF Ultra for childhood pulmonary tuberculosis in Uganda. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021;10(5):586-92.
20. Liu XH, Xia L, Song B, Wang H, Qian XQ, Wei JH, et al. Stool-based Xpert MTB/RIF Ultra assay as a tool for detecting pulmonary tuberculosis in children with abnormal chest imaging: A prospective cohort study. J Infect. 2021;82(1):84-9.
21. Parigi S, Venturini E, Galli L, Chiappini E. Xpert(®) MTB/RIF Ultra performance in diagnosing paediatric pulmonary TB in gastric aspirates. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25(1):75-7.
22. Ssengooba W, Iragena JD, Nakiyingi L, Mujumbi S, Wobudeya E, Mboizi R, et al. Accuracy of Xpert Ultra in diagnosis of pulmonary tuberculosis among children in Uganda: a substudy from the SHINE trial. J Clin Microbiol. 2020;58(9): e00410-20.
23. Validation of a tuberculosis treatment decision algorithm in HIV-infected children (TB-Speed HIV). Paris: Institut National de la Sante Et de la Recherche Medicale; 2021 (https://clinicaltrials.goo0/SooONC 04421026, accessed 1 December 2021).
24. Development of a diagnostic prediction score for tuberculosis in hospitalized children with severe acute malnutrition (TB-Speed SAM). Paris: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale; 2021 (https:// clinicaltrials.gov/show/NCT04240990, accessed 1 December 2021).
25. Stool Processing Kit (SPK) evaluation for paediatric TB. Switzerland: Foundation for Innovative New Diagnostics; 2021 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04899076

accessed 22 February 2022).

26. Kabir S, Rahman SMM, Ahmed S, Islam MS, Banu RS, Sheoade HD, et al. Xpert Ultra assay 0n st00l t0 diagn0se pulm0nary tubercul0sis in children. Clin Infect Dis. 2021;73(2):226-34.
27. Evaluation of four stool processing methods combined with Xpert MTB/RIF Ultra for diagnosis of intrathoracic paediatric TB (TB-Speed - stool processing). Paris: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale; 2021 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04203628 accessed 1 December 2021).
28. TB-Speed stool processing - instructions for use - sucrose flotation method. Paris: University of Bordeaux; 2020 (https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2020/09/TB-Speed_Stools_Standard_Operating_ Procedures.pdf, accessed 1 December 2021).
29. Simple One Step (SOS) stool processing method and Xpert MTB/RIF (Ultra) testing for the detection of Mycobacterium tuberculosis complex and rifampicin resistance. The Hague: KNCV Tuberculosis Foundation; 2021 (https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/Stoolbox-SOP1.pdf, accessed 1 December 2021).
30. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detention, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/342369, accessed 1 December 2021).
31. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: an update. Clin Infect Dis. 2015;61Suppl 3:S179-87.
32. The Union's desk guide for diagnosis and management of TB in children. Third edition, 2016. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2016 (https://theunion.org/sites/default/ files/2020-08/2016_Desk-guide_Africa_Web.pdf, accessed 3 December 2021).
33. Aurilio RB, Luiz RR, Land MGP, Cardoso CAA, Kritski AL, Sant'Anna CC. The clinical and molecular diagnosis of childhood and adolescent pulmonary tuberculosis in referral centers. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53 (http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822020000100351&nrm=iso, accessed 1 December 2021).
34. Song R, Click ES, McCarthy KD, Heilig CM, McHembere W, Smith JP, et al. Sensitive and feasible specimen collection and testing strategies for diagnosing tuberculosis in young children. JAMA Pediatr. 2021;175(5):e206069 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33616611, accessed 1 December 2021).
35. Lopez-Varela E, Augusto OJ, Gondo K, Garca-Basteiro AL, Fraile O, Ira T et al. Incidence of tuberculosis among young children in rural Mozambique. Pediatr Infect Dis

J. 2015;34(7):686-92.

36. Myo K, Zaw M, Swe TL, Kyaw YY, Thwin T, Myo TT, et al. Evaluation of Xpert® MTB/RIF assay as a diagnostic test for pulmonary tuberculosis in children in Myanmar. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(9):1051-5.
37. Marcy O, Ung V, Goyet S, Borand L, Msellati P, Tejiokem M, et al. Performance of Xpert MTB/RIF and alternative specimen collection methods for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected children. Clin Infect Dis. 2016;62(9):1161-8.
38. Hamid M, Brooks MB, Madhani F, Ali H, Naseer MJ, The Childhood Tuberculosis Karachi Group, et al. Risk factors for unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in children. PLoS ONE. 2019;14(9):e0222776 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222776, accessed 1 December 2021).
39. Mesman AW, Calderon R, Soto M, Coit J, Aliaga J, Mendoza M, et al. Mycobacterium tuberculosis detection from oral swabs with Xpert MTB/RIF ULTRA: a pilot study. BMC Res Notes. 2019;12(1):349.
40. Mesman AW, Soto M, Coit J, Calderon R, Aliaga J, Pollock NR, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in pediatric stool TГHXples using TruTip technology. BMC Infect Dis. 2019;19(1):563.
41. Tafur KT, Coit J, Leon SR, Pinedo C, Chiang SS, Contreras C, et al. Feasibility of the string test for tuberculosis diagnosis in children between 4 and 14 years old. BMC Infect Dis. 2018;18(1):574.
42. Walters E, Demers AM, van der Zalm MM, Whitelaw A, Palmer M, Bosch C, et al. Stool culture for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. J Clin Microbiol. 2017;55(12):3355-65.
43. Walters E, Scott L, Nabeta P, Demers AM, Reubenson G, Bosch C, et al. Molecular detection of Mycobacterium tuberculosis from stools in young children by use of a novel centrifugation-free processing method. J Clin Microbiol. 2018;56(9): e00781-18.
44. Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Bosch C, Demers A-M, Draper H, et al. Xpert MTB/RIF on stool is useful for the rapid diagnosis of tuberculosis in young children with severe pulmonary disease. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(9):837-43.
45. Nicol MP, Workman L, Prins M, Bateman L, Ghebrekristos Y, Mbhele S, et al. Accuracy of Xpert MTB/RIF ultra for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(10): e261-e263.
46. Orikiriza P, Nansumba M, Nyehangane D, Bastard M, Mugisha IT, Nansera D, et al. Xpert MTB/RIF diagnosis of childhood tuberculosis from sputum and stool TГHXples in a high TB-HIV-prevalent setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37(8):1465-73.
47. Giang do C, Duong TN, Ha DT, Nhan HT, Wolbers M, Nhu NT, et al. Prospective evaluation of GeneXpert for the diagnosis of HIV- negative pediatric TB cases. BMC

Infect Dis. 2015;15:70.

48. Zawedde-Muyanja S, Nakanwagi A, Dongo JP, Sekadde MP, Nyinoburyo R, Ssentongo G, et al. Decentralisation of child tuberculosis services increases case finding and uptake of preventive therapy in Uganda. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(11):1314-21.
49. Manual de recomendatoes para o controle da tuberculose no Brasil. Brasilia: Ministerio da Saude; 2019 (https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ ed.pdf, accessed 30 November 2021).
50. Gunasekera KS, Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Warren JL, Hesseling AC, et al. Development of a treatment-decision algorithm for HIV-uninfected children evaluated for pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis. 2021;73(4):e904-e12.
51. Edwards K. The diagnosis of childhood tuberculosis. P N G Med J. 1987;30(2):169-78.
52. Marcy O, Borand L, Ung V, Msellati P, Tejiokem M, Huu KT, et al. A treatment-decision score for HIV-infected children with suspected tuberculosis. Pediatrics. 2019;144(3):e20182065.
53. Montenegro SH, Gilman RH, Sheen P, Cama R, Caviedes L, Hopper T, et al. Improved detection of Mycobacterium tuberculosis in Peruvian children by use of a heminested IS6110 polymerase chain reaction assay. Clin Infect Dis. 2003;36(1):16-23.
54. Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics. 2006;118(5):e1350-9.
55. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.
56. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2010 (https://apps. who.int/iris/handle/10665/44444, accessed 23 February 2022).
57. Turkova A, Wills GA, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. N Engl J Med. 2022;386(7).
58. Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, Wobudeya E, Hissar S, Mave V, et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2018;19(1):237 (https://doi.org/10.1186/s13063-018-2608-5, accessed 23 February 2022).
59. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2007 (https://apps.who. int/iris/handle/10665/43699, accessed 6 December 2021).
60. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and

children. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/95584, accessed 23 February 2022).

61. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/332398, accessed 2 December 2021).
62. Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, Hesseling AC, Eley B, Hussey GD, et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. BMC Infect Dis. 2007;7(1):140 (https://doi. org/10.1186/1471-2334-7-140, accessed 6 December 2021).
63. Wolzak NK, Cooke ML, Orth H, van Toorn R. The changing profile of pediatric meningitis at a referral centre in Cape Town, South Africa. J Trop Pediatr. 2012;58(6):491-5.
64. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014;14(10):947-57.
65. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. Tuberculosis (Edinb). 2010;90(6):375-92.
66. Guidelines for the management of tuberculosis in children. Pretoria, South Africa: Department of Health; 2013.
67. van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, van Elsland SL, Donald PR, Schoeman JF. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. Pediatr Infect Dis J. 2014;33(3):248-52.
68. van Well GT, Paes BF, Terwee CB, Springer P, Roord JJ, Donald PR, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. Pediatrics. 2009;123(1):e1-8.
69. Bang ND, Caws M, Truc TT, Duong TN, Dung NH, Ha DTM, et al. Clinical presentations, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculous meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study. BMC Infect Dis. 2016;16(1):573.
70. Solomons R. Developmental outcome at treatment completion in South African children with tuberculous meningitis. 2015.
71. Dhawan SR, Gupta A, Singhi P, Sankhyan N, Malhi P, Khandelwal N. Predictors of neurological outcome of tuberculous meningitis in childhood: a prospective cohort study from a developing country. J Child Neurol. 2016;31(14):1622-7.
72. Gupta R, Kushwaha S, Thakur R, Jalan N, Rawat P, Gupta P, et al. Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India. Indian J Tuberc. 2017;64(4):296-301.
73. Thee S, Basu RR, Blazquez-Gammer D Falcon-Neyra 1, Neth O, Noguera-Julian A, et

al. Treatment and outcomm In children with tuberculous meningitis - a multi-centre Paedlatrlc Tuberculosis Network European Trials Group study. Clin Infect Dis. 2021; ciab982 (doi: 10.1093/cid/ciab982, accessed 23 February 2022).

74. Garcia-Prats AJ, Svensson EM, Winckler J, Draper HR, Fairlie 1, van der 1aan 1E, et al. Pharmacokinetics and safety of high-dose rifampicin in children with TB: the Opti-Rif trial. J Antimicrob Chemother. 2021; 76(12):3237-46.
75. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. 1ancet Infect Dis. 2016;16(10):1193-1201.
76. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, ParrJB, Keshavjee S, Perez-Velez CM, et al. Incidence of multidrug-resistaat tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. 1ancet. 2014;383(9928):1572-9.
77. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. Int J Tuberc 1ung Dis. 2018;22(5):3-6.
78. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/336069, accessed 1 December 2021).
79. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, 1aw 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 metaanalysis. P1oS Med. 2018;15(7):e1002591 (https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal. pmed.1002591, accessed 23 February 2022).
80. Prescribing information. Sirturo (bedaquiline) product insert. Silver Spring: Food and Drug Administration (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf, accessed 1 December 2021).
81. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/84879, accessed 1 December 2021).
82. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, A review of available evidence (2016). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/254712, accessed 1 December 2021).
83. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389, accessed 1 December 2021).
84. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Online annexes. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/332678, accessed 1 December 2021).
85. Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, de Jager VR, Wiesner 1, Norman J, et al. Relative

bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: Implications for dosing in children. Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(10):2384-92.

86. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(4):347-52.
87. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/341981, accessed 1 December 2021).
88. Model List of Essential Medicines for Children - 8th List (2021). Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/345534, accessed 1 December 2021).
89. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/204465, accessed 1 December 2021).
90. Deltyba: EPAR - Product Information. Amsterdam: European Medicines Agency; 2014 (https://www.ema. europa.eu/en/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_en.pdf, accessed 1 December 2021).
91. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/137334, accessed 1 December 2021).
92. 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/handle/10665/250614, accessed 1 December 2021).
93. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/250125, accessed 1 December 2021).
94. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/130918, accessed 1 December 2021).
95. A5343. A trial of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bedaquiline and delamanid, alone and in combination, among participants taking multidrug treatment for drug-resistant pulmonary tuberculosis. A limited-center trial of the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Rockville: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2018 (https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/48/NCT02583048/Prot_001.pdf, accessed 1 December 2021).
96. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2018 update [online annexes]. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/332678, accessed 1 December 2021).

97. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052, accessed 23 February 2022).
98. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/89506, accessed 23 February 2022).
99. Public-private mix for TB prevention and care: a roadmap. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/333885, accessed 1 December 2021).
100. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - care and support during tuberculosis treatment. Geneva: Всесвітня організація здоров'я; 2022.
101. Talukder K, Salim MA, Jerin I, Sharmin F, Talukder MQ, Marais BJ, et al. Intervention to increase detection of childhood tuberculosis in Bangladesh. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(1):70-5.
102. Khan AJ, Khowaja S, Khan FS, Qazi F, Lotia I, Habib A, et al. Engaging the private sector to increase tuberculosis case detection: an impact evaluation study. Lancet Infect Dis. 2012;12(8):608-16.
103. Malik AA, Amanullah F, Codlin AJ, Siddiqui S, Jaswal M, Ahmed JF, et al. Improving childhood tuberculosis detection and treatment through facility-based screening in rural Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(8):851-7.
104. Maha A, Majumdar SS, Main S, Phillip W, Witari K, Schulz J, et al. The effects of decentralisation of tuberculosis services in the East New Britain Province, Papua New Guinea. Public Health Action. 2019;9(Suppl 1):S43-S49.
105. Islam Z, Sanin KI, Ahmed T. Improving case detection of tuberculosis among children in Bangladesh: lessons learned through an implementation research. BMC Public Health. 2017;17(1):131.
106. Catalyzing Pediatric TB Innovation (CaP-TB) project. Unpublished data. 2021.
107. Oshi DC, Chukwu JN, Nwafor CC, Meka AO, Madichie NO, Ogbudebe CL, et al. Does intensified case finding increase tuberculosis case notification among children in resource-poor settings? A report from Nigeria. Int J Mycobacteriol. 2016;5(1):44-50.
108. Joshi B, Chinnakali P, Shrestha A, Das M, Kumar AM, Pant R, et al. Impact of intensified case-finding strategies on childhood TB case registration in Nepal. Public Health Action. 2015;5(2):93-8.
109. Hanrahan CF, Nonyane BAS, Mmolawa L, West NS, Siwelana T, Lebina L, et al. Contact tracing versus facility-based screening for active TB case finding in rural South Africa: A pragmatic cluster-randomized trial (Kharitode TB). PLoS Med. 2019;16(4):e1002796 (https://journals.plos.org/plosmedicine/article/

file?id=10.1371/journal.pmed.1002796&type=printable, accessed 23 February 2022).

110. Moyo S, Verver S, Hawkridge A, Geiter L, Hatherill M, Workman L, et al. Tuberculosis case finding for vaccine trials in young children in high-incidence settings: a randomised trial. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(2):185-91.

111. Davis JL, Turimumahoro P, Meyer AJ, Ayakaka I, Ochom E, Ggita J, et al. Home-based tuberculosis contact investigation in Uganda: a household randomised trial. ERJ Open Res. 2019;5(3): 00112 (doi: 10.1183/23120541.00112-2019, accessed 23 February 2022).

112. Fatima R, Qadeer E, Yaqoob A, Haq Mu, Majumdar SS, Shewade HD, et al. Extending 'contact tracing' into the community within a 50-metre radius of an index tuberculosis patient using Xpert MTB/RIF in urban, Pakistan: did it increase case detection? PLoS ONE. 2016;11(11):e0165813 (https://doi.org/10.1371/journal. pone.0165813, accessed 1 December 2021).

113. Reddy KK, Ananthakrishnan R, Jacob AG, Das M, Isaakidis P, Kumar AMV. Intensified tuberculosis case finding amongst vulnerable communities in southern India. Public Health Action. 2015;5(4):246-8.

114. Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12 Suppl 3):S501-9.

115. Sachdeva KS, Raizada N, Sreenivas A, van't Hoog AH, van den Hof S, Dewan PK, et al. Use of Xpert MTB/ RIF in decentralized public health settings and its effect on pulmonary TB and DR-TB case finding in India. PLoS ONE. 2015;10(5):e0126065 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126065, accessed 1 December 2021).

116. 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 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063174, accessed 1 December 2021).

117. Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Gomani P, Graham SM, Bakali E, et al. Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(11):1033-9.

118. Ketema L, Dememew ZG, Assefa D, Gudina T, Kassa A, Letta T, et al. Evaluating the integration of tuberculosis screening and contact investigation in tuberculosis clinics in Ethiopia: A mixed method study. PLoS ONE. 2020;15(11):e0241977 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241977, accessed 23 February 2022).

119. Miyano S, Dube C, Kayama N, Ishikawa N, Nozaki I, Syakantu G. Association between tuberculosis treatment outcomes and the mobile antiretroviral therapy programme in Zambia. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(4):540-5.

120. Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Montoya R, Ramos E, et al. A randomized controlled study of socioeconomic support to enhance tuberculosis prevention and treatment, Peru. Bull World Health Organ. 2017;95(4):270-80.
121. Rocha C, Montoya R, Zevallos K, Curatola A, Ynga W, Franco J, et al. The Innovative Socio-economic Interventions Against Tuberculosis (ISIAT) project: an operational assessment. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15 Suppl 2(Suppl 2):50-7.
122. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233, accessed 23 February 2022).
123. Updated recommendations on service delivery for the treatment and care of people living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/341052, accessed 23 February 2022).
124. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/44789, accessed 1 December 2021).
125. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps. who.int/iris/handle/10665/342899, accessed 1 December 2021).
126. Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/94836, accessed 6 December 2021).
127. Research priorities for paediatric tuberculosis. New York: Treatment Action Group, Child and Adolescent TB Working Group; 2018 (https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2018/09/Paediatric_TB_ResearchPriorities_10_8_18_Web.pdf, accessed 1 December 2021).

100..