

**ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

ТУБЕРКУЛЬОЗ

Клінічна настанова, заснована на доказових даних

Оновлення січень 2023 року

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 НАМН 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 Анатоліївна	завідувач відділу хіміорезистентного туберкульозу державної установи «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН», 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 та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН», академік НАМН України, д.м.н., професор

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Іванівна	Оксана	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Шилкіна Олександрівна	Олена	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я 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.....	1
СКЛАД РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ.....	2
Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України членом Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов).....	3
ЗМІСТ	4
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	7
Скорочення назв лікарських засобів.....	7
ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ	14
Шкала градації доказових даних та переконливість рекомендацій.....	16
Використання оціночних даних (адаптовано за системою GRADE).....	16

РОЗДІЛ 1. ВИЯВЛЕННЯ ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 2 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: СКРИНІНГ. СИСТЕМАТИЧНИЙ СКРИНІНГ НА ТБ (2021))..... 18

Скринінг на ТБ у цільових групах населення.....	18
Інструменти для скринінгу на ТБ.....	19
1.1. Рекомендації щодо систематичного скринінгу на ТБ у цільових групах населення.....	24
1.1.1. Систематичний скринінг на ТБ у загальній популяції.....	27
1.1.2. Систематичний скринінг на ТБ у людей з факторами структурного ризику захворювання на ТБ.....	33
1.1.3. Систематичний скринінг на ТБ у ЛЖВ	31
1.1.4. Систематичний скринінг на ТБ у осередкових та інших близьких контактів осіб із ТБ....	32
1.1.5. Систематичний скринінг на ТБ у в'язницях та інших пенітенціарних установах	34
1.1.6. Систематичний скринінг на ТБ у шахтарів та інших осіб, що зазнали впливу кремнієвого пилу.....	35
1.1.7. Систематичний скринінг на ТБ у людей, які відвідують ЗОЗ та мають фактори ризику захворювання на ТБ за клінічними показниками.....	36
1.2. Рекомендації щодо інструментів для систематичного скринінгу на ТБ.....	41
1.2.1. Інструменти для скринінгу на ТБ серед загальної популяції та груп високого ризику.....	42
1.2.2 Використання програмного забезпечення для автоматизованого зчитування цифрових РГК	44
1.2.2. Інструменти для скринінгу на ТБ серед ЛЖВ.....	48
1.2.3. Інструменти для систематичного скринінгу на ТБ серед дітей та підлітків	59
1.3. Моніторинг та оцінювання.....	61
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 2 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: СКРИНІНГ. СИСТЕМАТИЧНИЙ СКРИНІНГ НА ТБ (2021).....	63

РОЗДІЛ 2. ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 3 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ДІАГНОСТИКА. ПРОВЕДЕННЯ ШВИДКОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ТБ (ООНОВЛЕННЯ 2021))..... 70

2.1. Молекулярні тести, які використовують для первинної діагностики ТБ	70
2.2 Автоматизовані тести ампліфікації нуклеїнових кислот (ТАНК) помірної складності для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду.	119
2.3. Ліпарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM)	134
2.4. Подальші діагностичні тести для виявлення додаткової медикаментозної резистентності.	147

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 3: ДІАГНОСТИКА. ПРОВЕДЕННЯ ШВИДКОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ТБ (ООНОВЛЕННЯ 2021).....	184
---	-----

РОЗДІЛ 3. ЛІКУВАННЯ ЧУТЛИВОГО ДО АМБП ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 4 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ЛІКУВАННЯ. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-ЧУТЛИВОГО ТБ (2022) 192

3.1 Лікування чутливого ТБ за 6-місячною схемою	1923
3.2 Лікування чутливого ТБ із використанням 4-місячних схем.....	203
3.3 Лікування чутливого ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) у людей, які живуть із ВІЛ.....	210
3.4. Застосування ад'ювантних глюкокортикостероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту.....	212
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 4: ЛІКУВАННЯ. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-ЧУТЛИВОГО ТБ (2021).....	213

РОЗДІЛ 4. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 4 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ЛІКУВАННЯ. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ (оновлення 2022) 219

4.1. 6-місячна схема лікування МЛС/Риф ТБ бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом та моксифлоксацином (ВРаLM)	218
4.1.1. Резюме доказових даних	219
4.1.2. Доказові дані для рекомендацій: міркування	245
4.1.3. Міркування щодо підгруп	249
4.1.4. Міркування щодо впровадження	251
4.1.5. Моніторинг і оцінка	257
4.2. 9-місячна повністю пероральна схема лікування МЛС/Риф ТБ.....	259
4.2.1. Резюме доказових даних	261
4.2.2. Доказові дані для рекомендацій: міркування	268
4.2.3. Міркування щодо підгруп	274
4.2.4. Міркування щодо впровадження	275
4.2.5. Моніторинг і оцінка.....	278
4.3. Довгострокові схеми лікування МЛС/Риф ТБ	279
4.3.1. Обґрунтування та доказові дані	282
4.3.2. Примітки.....	292
4.3.3. Міркування щодо підгруп.....	305
4.3.4. Міркування щодо впровадження.....	309
4.3.5. Моніторинг і оцінка	312
4.4. Схема лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-резистентного ТБ (Нрез-ТБ).....	314
4.4.1. Обґрунтування та докази	314
4.4.2. Міркування щодо підгруп.....	320
4.4.3. Міркування щодо впровадження	321
4.4.3. Моніторинг і оцінка.....	326
4.5. Моніторинг відповіді пацієнта на лікування МЛС ТБ з використанням посіву	329
4.5.1. Обґрунтування та доказові дані.....	329
4.5.2. Міркування щодо підгруп.....	333
4.5.3. Міркування щодо впровадження.....	334
4.5.4. Моніторинг і оцінка.....	335
4.6. Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, які отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ.....	336
4.6.1. Обґрунтування та доказові дані	336
4.6.2. Огляд результатів	336

4.6.3. Переваги	337
4.6.4. Ризики.....	337
4.6.5. Цінності та вподобання.....	337
4.7. Хірургічне втручання у пацієнтів з МЛС-ТБ.....	338
4.7.1. Обґрунтування та доказові дані.....	338
4.7.2. Міркування щодо підгруп.....	339
4.7.3. Міркування щодо впровадження.....	339
4.7.4. Моніторинг і оцінка.....	339
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 4: ЛІКУВАННЯ. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ (оновлення 2022).....	34141

РОЗДІЛ 5. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПІДТРИМКИ ПАЦІЄНТІВ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 4 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ЛІКУВАННЯ. ДОГЛЯД ТА ПІДТРИМКА ПРИ ТБ (2022))......352

5.1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБТБ	352
5.2. Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ	364
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО Модулю 4 Зведеної Настанови ВООЗ: Лікування. Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки (2022).....	369

РОЗДІЛ 6. ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТБ382

6.1. Визначення популяцій для тестування на латентну ТБ інфекцію та надання ПЛ ТБІ ТБ	382
6.2. Виключення активної форми ТБ	399
6.3. Тестування для виявлення латентної ТБ інфекції	409
6.4. Варіанти ПЛ ТБІ ТБ.....	412
6.5. Моніторинг та оцінювання	425
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 1: ПРОФІЛАКТИКА. ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТБ (2020)	428

РОЗДІЛ 7. ВЕДЕННЯ ТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 5 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ВЕДЕННЯ ТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, 2022).438

7.1. Використання тесту Xpert MTB/RIF Ultra зі зразками шлункового аспірата та калу для діагностики ТБ легень й резистентності до рифампіцину.....	436
7.2. Алгоритми прийняття рішення про лікування ТБ легень у дітей віком до 10 років.....	441
7.3. Діагностика позалегеневого ТБ.....	450
7.4. Скорочення тривалості лікування у дітей і підлітків з нетяжким перебігом ТБ.....	453
7.5. Лікування ТБ менінгіту у дітей та підлітків.....	459
7.6. Застосування бедаквіліну в дітей з МЛС/Риф ТБ віком до 6 років.....	465
7.7. Застосування деламаніду в дітей віком до 3-х років із МЛС/Риф ТБ.....	477
7.8.-7.9. Децентралізовані та сімейно-орієнтовані інтегровані моделі медичної допомоги для надання протитуберкульозних послуг дітям і підліткам.....	483
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ ДО МОДУЛЮ 5: ВЕДЕННЯ ТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ (2022).....	428

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

Скорочення назв лікарських засобів

Am	амікацин
Amx-CIv	амоксицилін-клавуланова кислота
Bdq	бедаквілін
Cfz	клофазимін
Cm	капреоміцин
Cs	цикloserин
Dlm	деламанід
E	етамбутол
Eto	етіонамід
Gfx	гatifлоксацин
Hh	ізоніазид (висока доза)
(H)REZ	(ізоніазид)-рифампіцин-етамбутол-піразинамід
Imp-CIn	імпенем-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 (бедаквілін+претоманід+лінезолід) Bdq+Pa+Lzd
BPaLM	комплексний режим лікування (бедаквілін+претоманід+лінезолід+моксифлоксацин) Bdq+Pa+Lzd+Mfx
COVID-19	скорочена назва захворювання, яке спричинює коронавірус SARS-CoV-2
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 Фредериція інтервал QT
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 (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) та визначення стійкості до рифампіцину
Xpert MTB/XDR	тест-система для виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) 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 імунної відповіді 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 (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
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 легень	ТБ 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
През-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
Підтримка лікування	в контексті цієї Настанови – підхід, спрямований на підтримку пацієнтів, які приймають призначені дози АМБП, з метою формування у них прихильності до лікування й підвищення його ефективності. Підтримка лікування повинна надаватись в контексті людино-орієнтованої медичної допомоги (історично цю групу заходів визначали як DOT – directly observed treatment – лікування під безпосереднім наглядом)
Позалегеновий 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 оболонки). У дітей ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів класифікується як легеновий ТБ.
ПЛ ТБ	профілактичне лікування ТБ інфекції – лікування, яке пропонують особам із можливим ризиком розвитку захворювання на ТБ для зменшення цього ризику
Пре-ШЛС-ТБ	захворювання на ТБ, викликане збудником з профілем стійкості, що передуює 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 цільовій 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 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . 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 розрізнити 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. в Україні 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.

Збройна агресія російської федерації, яка розпочалася 24 лютого 2022, 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 18.08.2020 №1908 (у редакції

наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2021 р. №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 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» та зареєстрованої у Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за №2001/22313.

Дана 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, 2022 update).

Модуль 4: лікування. Лікування лікарсько-чутливого ТБ. (WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, 4: Treatment - Drug- Susceptible 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 та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організації її надання. Клінічні настанови були обрані із врахуванням об'єктивних критеріїв оцінювання, а саме – за допомогою Опитувальника експертизи та атестації настанов AGREE.

Слід зазначити, що на момент розробки даної 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 (ТБ-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 стандарт надання 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 мало ймовірно, 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 вебдодатках 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, безхатки, 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 більше 10%, слід систематично тестувати на ТБ за допомогою молекулярного діагностичного експрес-тесту, рекомендованого ВООЗ.

(Нова рекомендація: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту)

1.16. Серед осіб молодше 15 років, які мають тісні контакти з хворими на 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 процедури повинні чітко відокремлювати людей з високою ймовірністю захворювання на ТБ від людей, захворювання яких на ТБ мало ймовірне. 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 медичним закладом. Він може проводитися серед людей, які не звертаються за медичною допомогою, оскільки не мають або не розпізнають симптомів, не вважають, що мають проблеми зі здоров'ям, що потребують лікування, або не мають доступу до медичної допомоги, або з інших причин. Системний скринінг також може бути застосований серед людей, які звертаються за медичною допомогою і мають (або не мають) симптомів або ознак, що можуть бути зумовлені ТБ, і які не можуть бути виявлені в ході пасивного виявлення як імовірні випадки ТБ. Зокрема, потребують допомоги та відповідають критеріям для проведення скринінгу на ТБ пацієнти з медичними станами, що становлять фактори ризику захворювання на ТБ (наприклад, ЛЖВ, або особи із захворюванням на цукровий діабет), які можуть звертатися за допомогою 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 ранніх термінах і лікування розпочато негайно, з кінцевою метою зменшення ризику отримання незадовільних результатів лікування, поганих наслідків для здоров'я та несприятливих соціальних та економічних наслідків 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 ТБ 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 цьому допомагають 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 діагностики 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, хворих на ТБ, в громаді, спрямований на зменшення поширеності, передачі та майбутньої захворюваності з довгостроковою метою елімінації захворювання серед населення.

Рекомендації, надані в цьому документі, стосуються скринінгових втручань, які проводяться з метою безпосередньої користі, отриманої особами, які проходять скринінг, шляхом поліпшення виявлення та лікування ТБ та, тим самим, користі, отриманої більшою громадою за рахунок зменшення 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.

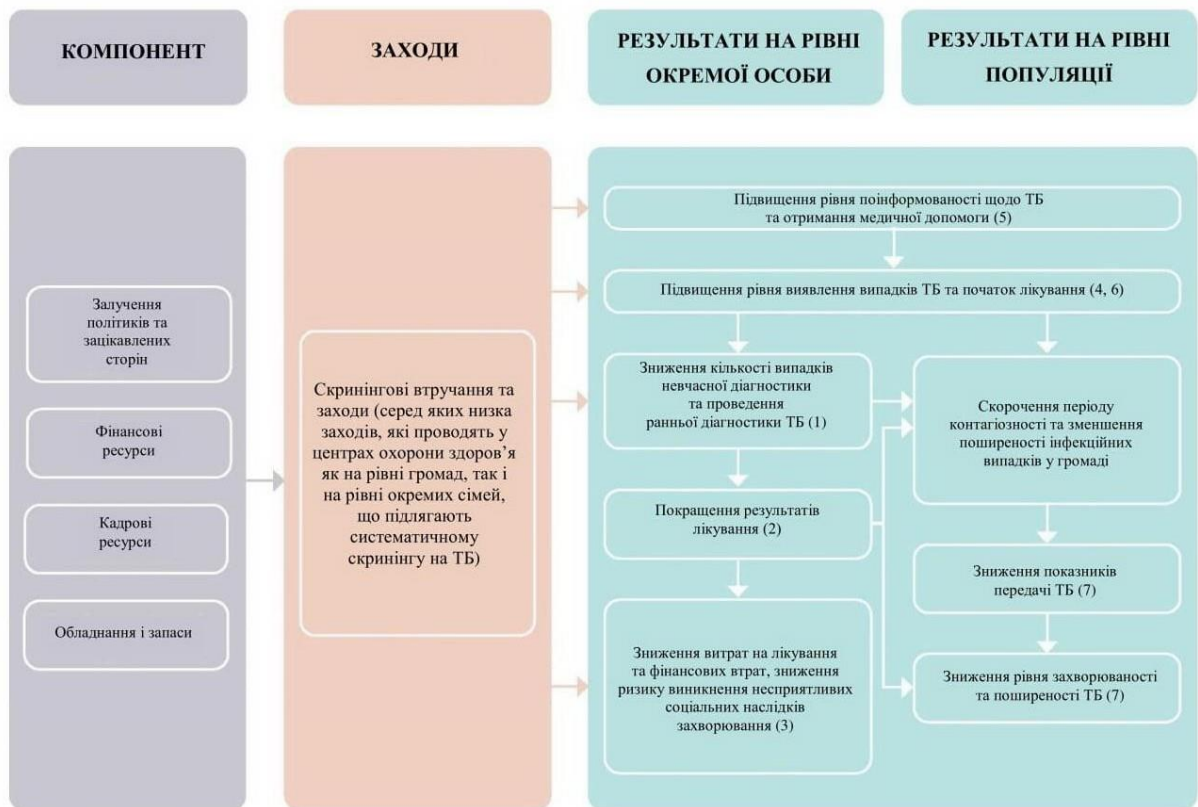


Рисунок 1.1 Концептуальні принципи, які лягли в основу оновлених настанов ВООЗ щодо проведення систематичного скринінгу на ТБ ВООЗ 2021 року. Цифри в дужках – номер питання у форматі РІСО.

Запитання РІСО

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

4. Якими є наслідки скринінгу на 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 в громаді, 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 захворюванням на 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 користь та бажані наслідки скринінгу переважають потенційну шкоду.

Систематичним скринінгом на ТБ можна охопити всю популяцію (скринінг для всієї громади); скринінг також може бути націлений на 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 допомоги або з інших причин). Крім того, скринінг може допомогти виявити людей, які мають 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, які потребують втручання 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, переважає небажані ефекти, даються умовні рекомендації, але компроміси, рентабельність, доцільність чи доступність, або їх поєднання, є невизначеними. Причинами невизначеності можуть бути: відсутність доказів високої якості, що підтверджують рекомендацію; обмежені доказові дані щодо переваг від реалізації рекомендації; високі витрати або низька доцільність або прийнятність, або їх поєднання.

Необхідно якомога раніше встановити діагноз ТБ особам, які належать до груп, що, за відсутності ранньої діагностики та лікування, мають особливо високу ймовірність невиявлення 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 хибно позитивних 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 рекомендувати звертатися 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 клінічного обстеження (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 підзвітності¹. Скринінг як такий завжди має проводитись з метою надання допомоги тим, хто цього потребує, а його результати ніколи не мають стояти на заваді в'їзду чи працевлаштуванню або дискримінувати жодну особу.

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

Проте скринінг груп населення, в основі якого лежить фактор ризику, порушує цілий ряд етичних проблем. По-перше, більшість осіб, яким пропонують пройти скринінг, не хворіють на 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/RIF тестувалося мокротиння

всіх без винятку людей, засвідчило, що систематичний скринінг зменшує поширеність захворюваності на ТБ у дорослих. Обсерваційне дослідження в Китаї, проведене у період між 2013 і 2015 роками, показало, що три раунди скринінгу симптомів всіх без винятку людей у домогосподарствах з подальшою 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 ГРН дійшли висновку, що 1% поріг, рекомендований в настановах від 2013 року, можна знизити, але висловили думку, що скринінг за програмних умов не буде працювати настільки добре, як під час дослідження у В'єтнамі, і, отже, пропонується запровадити 0,5% порогове значення. Таким чином, члени ГРН рекомендують розглядати можливість загальнопопуляційного скринінгу за поширеності невиявленого 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 проведенні 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 їх використання впливають вимоги до ресурсів та реалізації. Скринінг симптомів є менш точним (менша чутливість, специфічність або те й інше), але, як правило, вважається, що його значно простіше провести. Останні дані свідчать про те, що зменшення поширеності ТБ серед населення можна досягти за допомогою проведення повторних щорічних скринінгів з використанням чутливого скринінгового

алгоритму (мВРД з подальшим клінічним обстеженням). Див. розділ 1.2, щоб ознайомитися з рекомендаціями щодо інструментів скринінгу для подальшого аналізу цієї теми.

Хоча впровадження загальнопопуляційної скринінгової програми неодмінно потребує залучення значних ресурсів, врешті-решт вона може призвести до потенційної економії на медичних послугах у довгостроковій перспективі завдяки зменшенню захворюваності в майбутньому. Витрати на проведення скринінгу на території всієї громади будуть сильно відрізнятись, залежно від скринінгових та діагностичних тестів та поширеності ТБ серед населення. Рентабельність загальнопопуляційного скринінгу з використанням високоточного алгоритму невідома, але чим вища поширеність захворювання, тим економічно вигіднішим буде втручання. Використання високоточного скринінгового та діагностичного алгоритму обов'язково потребуватиме більше ресурсів, ніж використання підходів до скринінгу на основі симптомів, але такий підхід має більший потенціал для зменшення тягаря 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, безхатки, 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 через структурні детермінанти у своєму середовищі, що визначаються як умови, які створюють або посилюють соціальну стратифікацію (наприклад, соціально- економічна нерівність, приріст населення, урбанізація), а отже, породжують нерівномірний розподіл ключових соціальних детермінант епідеміології 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 взагалі відсутній доступ до медичної допомоги. Ці фактори ризику не є взаємовиключними, не виключають клінічних факторів ризику, описаних в інших рекомендаціях, і часто обтяжують один одного.

Ця рекомендація існує з 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 невиявлення 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 для підтвердження 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.

²Див. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43661>.

1.1.4. Систематичний скринінг на ТБ у осередкових та інших близьких 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 цій групі 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 показало збільшення реєстрації випадків ТБ серед контактів в 2,5 рази (ВР – 2,5; 95% ДІ: 2,0–3,2), а також зниження смертності через усі причини серед 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 в 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 загальнопоширеність 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 відрізнятись залежно від середовища, крім того, за певних обставин немає чіткого розмежування домогосподарств, тож, рішення щодо скринінгу осередкових та близьких контактів має визначатись 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.* «Рекомендації щодо 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 пацієнтом є 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 в ході скринінгу, менша частка пацієнтів має занедбане захворювання у порівнянні з пацієнтами, яким встановлюється діагноз через пасивне виявлення випадків. Результати двох обсерваційних досліджень продемонстрували, що скринінг на 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 ТБ у в'язницях може потенційно збільшити рівність у доступі до медичної допомоги, особливо в тих місцях, де рівень медичних послуг у в'язницях є недостатніми.

Рекомендації щодо впровадження

В'язнем є будь-яка особа, яка утримується в установі, де провадиться кримінальне судочинство, або виправній установі під час розслідування злочину, особа, яка очікує суду, та особа, яка отримала вирок. Окрім того, люди, які перебувають у виправній установі, майже завжди знаходяться в тісному контакті з кількома іншими ув'язненими; таким чином, щоразу, коли у людини, яка перебуває проживає у в'язниці, діагностується 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 ефективно 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 доступ до 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 середніх, 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 робочих місцях, є низькою, члени ГРН надають великого значення ранньому виявленню ТБ в цій групі ризику з огляду на високу ймовірність невиявлення ТБ, а також інших легеневих захворювань, які можуть бути виявлені за допомогою скринінгу. Ця рекомендація існує з 2013 р., коли її було опубліковано у настановах, і з того часу жодного разу не змінювалася, оскільки з часу останнього засідання групи з розробки настанов не було отримано нових переконливих доказових даних.

Рекомендації щодо впровадження

Дані про ефективність різних інтервалів для проведення скринінгу обмежені. ГРН припускає, що інтервал для проведення скринінгу має бути не

більше 12 місяців, якщо це можливо, натомість коротший інтервал може виявитися навіть кориснішим. За можливості, скринінг на 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 захворювання на 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 з 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 1,5 до 2,0–3,1, із зменшенням ризику для пацієнтів з контрольованим ЦД. Пацієнти з ЦД також мали підвищений ризик виникнення рецидиву, неефективності лікування та смерті ^б .
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 становить від 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 ³ .
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 ^н .
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 .

^aFerebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*. 1970;26:28–106. Meijer J, Barnett GD, Kubik 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.

^bHayashi 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.

^bZignol 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 Специфічністьу 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, Hesselning 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.

[†]Inghammar M, Ekblom 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.

[‡]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.

[°]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.

[✶]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.

^³Lönnroth 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.

[¶]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.

[✶]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, Dedicat 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.

[¶]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 ознаки або 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 та 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 р. 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. Грунтуючись 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 популяції та 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, втрата ваги)	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 від норми, що імовірно викликає ТБ)	19 (2 152)	0,85	19 (464 818)	0,96
мВРД	5 (337)	0,69	5 (8 619)	0,99

Примітка. н/з: не застосовується.

Рекомендації щодо впровадження, що стосуються всіх інструментів ГРН вважає, що всі три підходи (скринінг симптомів, РГК та мВРД) можуть мати значення для скринінгу на ТБ у загальній популяції. Рейтинг інструментів відповідно до демонстрованої точності, запропонований ГРН, 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 прогностичні 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 мВРД на 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, країни можуть 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, доступних ресурсів 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 забагато 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 ефективності програмного забезпечення для КМД:

- прояви захворювання можуть відрізнитися 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 невиявлення 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 «СЕ» (букв. Conformité Européenne із зазначенням відповідності певним директивам або стандартам Європейського економічного простору) до січня 2020 року³. При цьому члени ГРН не знали торгових марок, під якими було випущено програмне забезпечення. Було проведено окрему оцінку якості цих оцінок та результати представлені на розсуд ГРН;

- програми КМД продукують числовий показник відхилення від норми для кожного зчитуваного цифрового зображення, який потім можна порівняти 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 рентгенограми 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.

³Трьома технологіями, які отримали знак «СЕ» 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 варіативності думок рентгенологів та істотного співпадіння між двома діапазонами, дані свідчать про незначну різницю між ними. Тому ГРН вважала, що програмне забезпечення для КМД можна вважати точним у порівнянні з роботою рентгенологів.

Серед інших бажаних ефектів, крім точності технологій, – можливість масштабування і, таким чином, збільшення доступу до РГК, враховуючи дефіцит рентгенологів у багатьох середовищах. Крім того, члени ГРН зазначають, що в багатьох середовищах лікарі загальної практики та інші спеціалісти, які не мають спеціальної підготовки з рентгенології, часто мають інтерпретувати 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 може виявити інші захворювання легень, окрім ТБ. Здатність КМД-технологій одночасно проводити скринінг багатьох легневих або торакальних захворювань може бути привабливою для програм, однак ГРН не має даних про ефективність КМД для диференціальної діагностики.

Технології КМД, якщо сприяють збільшенню масштабів рентгенографії для скринінгу та сортування імовірних випадків ТБ та покращують інтерпретацію 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 необов'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 проекції 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, щоб гарантувати, що точність, прогнозні значення, загальна кількість та вимоги до подальшого діагностичного тестування відповідають очікуваням.

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

1.12. Серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на 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 даних щодо 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 даних щодо 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 доказових даних 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 досліджень становив 9,2% і коливався від 1% до 26%; 52% ЛЖВ отримали позитивний результат скринінгу із застосуванням W4SS. Чутливість W4SS серед усіх ЛЖВ становила 83% (95% ДІ: 74–89%), а специфічність – 38% (95%ДІ: 25–53%). Оцінки точності W4SS у різних підгрупах ЛЖВ наведені в таблиці 1.4. У разі самостійного застосування було встановлено, що W4SS має найнижчу чутливість серед амбулаторних пацієнтів, які отримують АРТ, та серед вагітних жінок; помітно низька специфічність була виявлена серед пацієнтів стаціонарів.

Таблиця 1.4. Точність діагностики рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ серед різних підгруп ЛЖВ, порівняно з культуральним дослідженням 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 \leq 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 про обмежену 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, виявилось, 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 виявилось 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 порівнянні з 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 відхилення під час будь-якого зі скринінгів, передбачатимуть необхідність проведення подальшого обстеження. Було розглянуто дані про «будь-яке відхилення» та виявлені на РГК «відхилення, що можуть свідчити про 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 серед учасників досліджень 7% і коливався від 3% до 18%. Серед амбулаторних пацієнтів, які отримують АРТ, середній показник поширеності становив 2,6%.

Встановлено, що РГК окремо має подібну чутливість та подібну або вищу специфічність, ніж W4SS, у всіх підгрупах. При поєднанні у послідовності, якщо РГК проводилася після отримання позитивного результату скринінгу із застосуванням тесту W4SS, РГК мала нижчу або подібну чутливість з вищою або подібною специфічністю. При поєднанні та використанні паралельно з W4SS РГК мала вищу або подібну чутливість і подібну специфічність (*див.* таблицю 1.6). В ході метааналізу даних окремих пацієнтів встановлено, що ця стратегія має найвищу чутливість (0,85; 95%ДІ: 0,69–0,94) порівняно з чутливістю W4SS (0,53; 95%ДІ: 0,36–0,69) та іншими інструментами та стратегіями, оціненими на предмет застосування для скринінгу на 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 порівнянні з посівом в якості еталонного стандарту та використанням позитивного результату чи результату, який демонструє відхилення, при проведенні будь-якого скринінгу, або обох

Популяція	Кількість досліджень (кількість учасників)	Чутливість (95%ДІ)	Специфічність (95%ДІ)
Профіль цільових продуктів ВООЗ	н/з	> 0,90	> 0,70
Всі ЛЖВ	8 (6 238)	0,93 (0,88–0,96)	0,20 (0,10–0,38)
Пацієнти стаціонару	1 (52)	0,90 (0,33–0,99)	0,07 (0,03–0,19)
Амбулаторні пацієнти, які отримують АРТ	4 (2 670)	0,85 (0,69–0,94)	0,33 (0,15–0,58)
Амбулаторні пацієнти, які не отримують АРТ	8 (3 516)	0,94 (0,89–0,96)	0,19 (0,09–0,34)
Кількість клітин CD4 \leq 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 використовується як 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 був представлений Xpert MTB/RIF.

В ході в метааналізу даних окремих пацієнтів пацієнтів при використанні тільки W4SS було продемонстровано 96% чутливість та 11% специфічність для ЛЖВ; результат скринінгу із застосуванням W4SS у 94% виявився позитивним. Тож різниця в точності була мінімальною для повного скринінгу та діагностичної стратегії використання W4SS з подальшим залученням мВРД та використання лише мВРД. Тому було визнано, що значення результату алгоритму W4SS має обмежену корисність при проведенні скринінгу на 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 у цій популяції пацієнтів з потенційно більш тяжкими проявами хвороби та необхідністю уникати непоказаного лікування. У середовищах із нижчими показниками поширеності стратегія скринінгу та діагностики лише за допомогою тесту мВРД може спричинити більшу кількість хибних результатів та надмірного лікування, а також пов'язані з цим соціальні та економічні наслідки, включно з можливою затримкою АРТ. Тож, ця рекомендація може бути неприйнятною у середовищах із нижчою ймовірністю наявності ТБ до проведення тесту.

Коментар Робочої Групи:

Оскільки питома вага ВІЛ в структурі 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 виявлено 14 досліджень за участі 9209 осіб. Для проведення мВРД у цих дослідженнях здебільшого використовували Xpert MTB/RIF. Показник поширеності ТБ серед учасників цих досліджень коливався в межах 1–26%. Середня поширеність ТБ серед амбулаторних пацієнтів становила 8,6%.

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

Тест мВРД має підвищену чутливість, проте слід враховувати можливі проблеми, пов'язані із доступністю, високі витрати та можливість впровадження у багатьох країнах, тому проведення мВРД рекомендовано як варіант скринінгу на ТБ серед усіх дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ та не проходять лікування у стаціонарі, за умови поширеності ТБ понад 10%. Як і у випадку застосування всіх скринінгових інструментів, ГРН наголосила на важливості подальшого спостереження після проведення скринінгу із застосуванням тесту мВРД та проведення діагностичного оцінювання для попередження потенційної шкоди від непоказаного лікування. Крім цього, слід належним чином розглянути питання щодо пріоритетності використання мВРД в якості діагностичного тесту для всіх людей з 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 \leq 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, рівня ЗОЗ, 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, які ще не отримували АРТ, а також про підсилення чутливості W4SS у комбінації з РГК серед людей, які отримують АРТ. Обидва варіанти можна враховувати при виборі алгоритмів.

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

Попри те, що є дуже мало даних про оптимальну частоту скринінгу для всіх інструментів, представлені ГРН дані про результати дослідження WHIP3TB (оцінка ефективності щотижневого прийому рифапентину та ізоніазиду протягом 3 місяців у порівнянні з періодичним застосуванням рифапентину та ізоніазиду протягом 3 місяців та 6 місяців щоденного прийому ізоніазиду у ВІЛ-позитивних осіб) підкреслили необхідність посилення рутинного скринінгу додатково до W4SS, навіть серед тих, хто отримує АРТ та пройшли ПЛ ТБ. 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 ТБ, 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 ТБ серед ЛЖВ. У середовищі, де показник поширеності ТБ становить 1%, на 1000 амбулаторних пацієнтів, які пройшли скринінг із використанням W4SS, а потім СРБ, 742 отримують істинно негативні результати та відповідатимуть критеріям для ПЛ ТБ 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 ТБ, обмежений доступ до СРБ або рентгенологічного дослідження не повинен бути перешкодою для початку ПЛ ТБ.

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, країни можуть 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, ніж ті, що включено до метааналізу даних окремих пацієнтів, може призвести до більшої кількості хибнопозитивних результатів, якщо діагноз не буде підтверджений, із пов'язаним із цим надмірним лікуванням та пов'язаними із ним соціальними та економічними наслідками, зокрема потенційної затримки початку АРТ. Рекомендовано проводити ретельну клінічну оцінку, щоб переконатись, що ТБ є основною причиною захворювання, а також врахувати 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 серед ЛЖВ, за окремим скринінговим 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 років становили 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 поліпшенні виявлення випадків та подальшому доступі до профілактики та лікування у цій віковій групі, особливо для осіб із найвищим ризиком.

Ці рекомендації стосуються двох підгруп дітей, для яких настійно рекомендується проводити скринінг на 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 молодше 10 років, які живуть з ВІЛ. Інформацію щодо підлітків, які живуть з ВІЛ, віком від 10 до 19 років, представлено у попередніх рекомендаціях щодо скринінгу 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 близькими 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 комплексним референтним стандартом, мав об'єднану чутливість 0,89 (95%ДІ: 0,52–0,98), та об'єднану специфічність – 0,69 (95%ДІ: 0,51–0,83).

Переглянуті дані про результати РГК серед дітей та підлітків молодше 15 років, хворих на 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 результатами скринінгового тесту або інших досліджень. При проведенні скринінгу у групах дітей із високим ризиком, в тому числі близьких контактів та дітей, які живуть з ВІЛ, баланс між перевагами раннього виявлення випадків захворювання, що виникає внаслідок отримання істинно позитивних результатів скринінгу, та можливим ризиком надмірного лікування через хибнопозитивні результати скринінгу, буде на користь

скринінгу. При проведенні скринінгу серед популяції 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 контролювати відповідь 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 відвідування лікувального закладу. Хоча відсутні дані, які б дозволили оцінювати РГК в якості початкового скринінгу для дітей, які живуть з ВІЛ, рентгенографія є корисним елементом діагностики 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 розпочали лікування, 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 групи ризику він належить.

Програмні оцінки

Успішна скринінгова програма може призвести до зменшення кількості хворих, принаймні, якщо група ризику є фіксованою популяцією. Згодом зміни фонового тягаря 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, зниження рентабельності та зміни співвідношення користі та шкоди. Необхідно відстежувати тенденції у всіх цих показниках, а також регулярно переоцінювати пріоритетність груп ризику, вибір підходу до скринінгу та інтервал скринінгу. Критерії припинення скринінгу повинні встановлюватися до початку проведення скринінгів.

Моніторинг вищезазначених показників може вказувати на необхідність спеціальної оцінки, наприклад, вивчення причин низького рівня скринінгу, несподівано низької частки людей з імовірним 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 визначити можливості, 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/unhlmonTBDDeclaration.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, Simwanga 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, Bocchia 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, Hesselning 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, Ekblom 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, Gratiou 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.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.
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: 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.).
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, Leeftland 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 діагностики ТБ

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 результатів⁴)

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)

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

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

(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту)

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

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

Примітки

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

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

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

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

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

Рекомендації

щодо Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегенового 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 культурального дослідження.

(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF; низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert Ultra)

2.7. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами позалегенового 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 позалегенового 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 позалегенового 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 позалегенового 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 з ознаками 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 ТБ⁵

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

⁵На підставі питань PICO 3 та 4.

мокротинні, шлунковій рідині, назофарингеальному аспіраті чи калі доцільним^б.

(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у мокротинні і дуже низька для інших видів зразків)

2.13. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у середовищі з передтестовою імовірністю ТБ 5% або більше та негативним результатом Хpert MTB/RIF при первинному тесті може використовуватися повторне тестування з використанням тесту Хpert 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 Хpert Ultra при первинному тесті повторне тестування з Хpert Ultra у мокротинні або назофарингеальному аспіраті 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 Хpert Ultra при першому тесті один повторний тест Хpert 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 Хpert 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 Хpert 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

^бВ умовах низької поширеності ефект другого тесту був менш вираженим.

стосується помірною або високою 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 ймовірності (>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 ознаками⁷

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 застосування додаткових тестів неможливе або викликає затримки.** Це не стосується наукових досліджень з іншими цілями, такими як

⁷На основі питання PICO 5

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

Щодо рекомендації 2.17. Виникають занепокоєння щодо втрати глобальної та національної спроможності до культурального тестування – нинішнього референтного стандарту для виявлення випадків активної форми ТБ. Результат Xpert Ultra у вигляді слідів у цих дослідженнях вважався негативним. Більше хибнопозитивних результатів очікується при виконанні Xpert Ultra при легеновому 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 достовірною оцінкою 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-система Xpert Ultra використовує дві різні мішені багатокопіювальної ампліфікації (IS6110 and IS1081) і має більший об'єм реакційної камери для ДНК, ніж Xpert MTB/RIF (50 мкл ПЛР в Xpert Ultra проти 25 мкл в Xpert MTB/RIF, Рис. 2.1.2). Xpert Ultra також застосовує повністю вкладену ампліфікацію нуклеїнових кислот, більш швидке термічне циклування та покращені ферментні й імунохроматографічні процеси. Завдяки цьому Xpert Ultra має поріг детекції 0,16 колонієутворюючих одиниць (КУО) на мілілітр проти 114 КУО/мл для Xpert MTB/RIF. Для підвищення точності виявлення резистентності до рифампіцину в тест-системі Xpert Ultra використовується аналіз температури плавлення ДНК. Зокрема, специфічні мутації в області гена *rpoB*, що зумовлюють резистентність до рифампіцину, ідентифікують за допомогою чотирьох зондів шляхом визначення відхилення температури плавлення від референтного рівня, характерного для дикого типу.

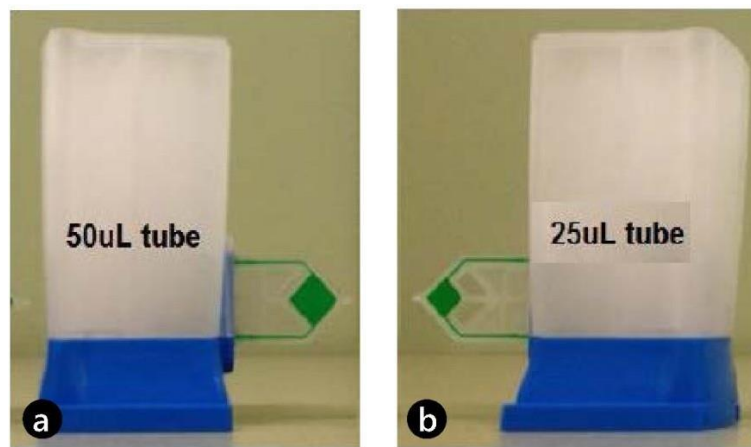


Рисунок 2.2. (а) Картридж Xpert MTB/RIF Ultra з реакційною пробіркою 50 мкл (зелена) та (б) картридж Xpert MTB/RIF з 25-мкл реакційною пробіркою (зелена)

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 позалегового 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 позалегової 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 MPC?

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 MPC або MTBDRplus 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 ТБ).

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 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 MPC?

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 легеневої 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 MPC 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 MPC та комплексного референтного стандарту?

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

Для виявлення позалегеневого ТБ було включено 65 досліджень. Всього 63 дослідження (13 144 учасники) оцінювали Xpert MTB/RIF, у тому числі п'ять, які оцінювали як Xpert MTB/RIF, так і Xpert Ultra. Включені дослідження оцінювали Xpert MTB/RIF на зразках СМР, аспірату лімфатичних вузлів, біопсійного матеріалу з лімфатичних вузлів, плевральної рідини, сечі, синовіальної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини та крові. Із загального обсягу, що дорівнює 65 дослідженням, 39 (60%) проводилися у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, а 41 (63%) – у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ/ВІЛ. Стосовно добору пацієнтів, індексного тестування, робочого навантаження та часу тестування оцінювали ризик похибки як низький; ризик стосовно референтного стандарту був

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

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

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

Запитання PICO 4

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

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

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

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

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 MPC?

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 легневим 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 MPC?

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 опосередкованість.

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	ВШП: 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 РІСО 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 РІСО 1.3: яка діагностична точність Xpert Ultra щодо виявлення стійкості до рифампіцину у дорослих з легневим 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	П: 6/ХН: 4	П: 65/ХН: 35	П: 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	П: 2/ХН: 8	П: 20/ХН: 80	П: 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	П: 6/ХН: 4	П: 59/ХН: 41	П: 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	П: 7/ХН: 3	П: 72/ХН: 28	П: 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	П: 7/ХН: 3	П: 73/ХН: 27	П: 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	П: 3/ХН: 7	П: 32/ХН: 68	П: 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 позалегенового ТБ у дорослих порівняно з МРС та СЕС?

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

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

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

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

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

Популяція пацієнтів	Точність тесту	Дослідження (осіб)	Достовірність в 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 позалегенового 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 позалегеновим 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 позалегенового 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 MPC?

Популяція пацієнтів	Дослідження (осіб)	Точність тесту (1 MTB/RIF)	Точність тесту (>1 MTB/RIF)	Достовірність 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, MPC	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, MPC	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 ХН: 7	ІП: 3 ХН: 7	ІП: 25 ХН: 75	ІП: 35 ХН: 65	ІП: 50 ХН: 150	ІП: 70 ХН: 130
	1 (230)	Специфічність: 0,99	Специфічність: 0,99	Низькі	ІН: 980 ХП: 10	ІН: 980 ХП: 10	ІН: 891 ХП: 9	ІН: 891 ХП: 9	ІН: 792 ХП: 8	ІН: 792 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, назофарингеальний аспірат МРС	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 дорослих з 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 РІСО. 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 США. У дослідженнях було використано різні підходи з моделювання, враховано різні групи населення та умови. Ці дослідження варіювалися за вартістю, ефективністю та епідеміологічними параметрами, що ускладнювало проведення прямого порівняння між ними. Крім того, було відзначено різні варіанти прогнозування витрат, витрат на впровадження та подальших витрат у різних дослідженнях.

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

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

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

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

Перспективи тестування

У цьому розділі йдеться про наступне додаткове запитання:

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

За результатами якісного дослідження було виявлено, що для учасників велике значення має здатність Xpert⁸ 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

⁸Якщо 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 техніко-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 Serheid 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.

<p>Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.⁹</p>	<p>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</p>	<p>Зміни</p>
<p><i>Використання Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей</i></p> <p>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 (<i>наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних</i>).</p> <p>2. Xpert MTB/RIF слід використовувати замість звичайної мікроскопії мокротиння, культурального дослідження та ТМЧ в якості первинного діагностичного</p>	<p><i>Використання Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в якості первинних тестів у дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ</i></p> <p>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 (<i>наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту; помірна якість доказових даних щодо важливих для пацієнта результатів</i>).</p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

⁹Див. <https://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-policy-update/en/>.

¹⁰Див. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330395/9789240000339-eng.pdf>.

<p>Тест Хpert МТВ/РІF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.⁹</p>	<p>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</p>	<p>Зміни</p>
<p>тесту у дітей з підозрою щодо наявності МЛС-ТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ <i>(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i>.</p> <p>3. Хpert МТВ/РІF можна використовувати замість звичайної мікроскопії мокротиння та культурального дослідження в якості первинного діагностичного тесту у дорослих з ймовірним ТБ <i>(умовна рекомендація щодо ресурсозабезпечення, висока якість доказових даних)</i>.</p> <p>4. Хpert МТВ/РІF можна використовувати замість звичайної мікроскопії мокротиння та культурального дослідження в якості первинного діагностичного тесту у дітей з ймовірним ТБ <i>(умовна рекомендація щодо ресурсозабезпечення, дуже низька</i></p>	<p>мокротиння слід використовувати Хpert Ultra замість мікроскопії мокротиння/культурального дослідження та фТМЧ <i>(наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту)</i>.</p> <p>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 Хpert Ultra замість мікроскопії мокротиння/культурального дослідження та фТМЧ <i>(умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту)</i>.</p> <p>4. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на ТБ слід застосовувати Хpert МТВ/РІF у зразках мокротиння <i>(помірна якість доказових даних щодо точності тесту)</i>, шлункового аспірату <i>(низька якість доказових даних щодо точності тесту)</i>, назофарингеального аспірату <i>(помірна якість доказових даних щодо точності тесту)</i> або калу</p>	<p>Рекомендація щодо застосування Хpert МТВ/РІF у дітей поширюється на зразки шлункового аспірату, назофарингеального аспірату та калу, а застосування Хpert Ultra – на зразки назофарингеального аспірату.</p>

<p><i>якість доказових даних).</i></p> <p>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 (<i>умовна рекомендація щодо ресурсозабезпечення, висока якість доказових даних).</i></p>	<p><i>(низька якість доказових даних щодо точності тесту) замість мікроскопії мокротиння/культурального дослідження (наполеглива рекомендація).</i></p> <p>5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в якості первинного діагностичного тесту на ТБ слід застосовувати Xpert Ultra у зразках мокротиння (<i>низька якість доказових даних щодо точності тесту</i>) та назофарингеального аспірату (<i>дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту</i>) замість мікроскопії мокротиння/культурального дослідження (<i>наполеглива рекомендація</i>).</p>	
<p><i>Використання Xpert MTB/RIF для діагностики позалегового ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей</i></p> <p>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 (<i>наполеглива рекомендація щодо термінової швидкої діагностики, дуже низька якість доказових даних).</i></p>	<p><i>Використання Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra як первинних тестів у дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегового ТБ</i></p> <p>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 (<i>наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF, низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert Ultra</i>).</p>	<p>1. Підвищено якість доказових даних щодо точності тесту при використанні Xpert MTB/RIF у зразках СМР в якості первинного діагностичного тесту на ТБ менінгіт.</p>

<p>Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.⁹</p>	<p>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</p>	<p>Зміни</p>
<p>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 позалегеновим ТБ (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).</p>	<p>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 (<i>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</i>).</p> <p>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 (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i>).</p> <p>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</p>	<p>2. Висока якість доказових даних щодо точності тесту при використанні Xpert Ultra у зразках СМР в якості первинного діагностичного тесту на ТБ менінгіт.</p> <p>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.</p> <p>4. Використання Xpert Ultra в якості первинного діагностичного тесту для виявлення</p>

	<p>ТМЧ (<i>наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF, низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert Ultra</i>).</p> <p>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 (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту</i>).</p>	<p>відповідної форми позалегеневого ТБ у зразках аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів.</p> <p>5. Використання Xpert Ultra для виявлення резистентності до рифампіцину у дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ.</p> <p>5. Використання Xpert MTB/RIF у зразках крові для діагностики дисемінованого ТБ.</p>
--	--	---

<p>Тест Хpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.⁹</p>	<p>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</p>	<p>Зміни</p>
	<p><i>Повторне тестування з використанням Хpert MTB/RIF та Хpert Ultra у дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ</i></p> <p>1. У дорослих осіб з ознаками та симптомами легеневого ТБ, які мають позитивний результат первинного тесту Хpert Ultra, повторне тестування з використанням тесту Хpert Ultra проводити не можна (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту</i>).</p> <p>2. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах із ймовірною наявністю захворювання до проведення тесту нижче 5% та негативним результатом Хpert MTB/RIF при первинному тестуванні повторне тестування з використанням Хpert MTB/RIF на зразках мокротиння, шлункової рідини, назофарингеального аспірату чи калу не проводять (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у зразках мокротиння і дуже низька для інших видів зразків</i>).</p>	<p>1. Не рекомендовано повторне проведення Хpert Ultra у дорослих з позитивним результатом первинного тестування з використанням Хpert Ultra.</p> <p>2. Не рекомендовано повторне застосування Хpert MTB/RIF у дітей в умовах низького рівня поширеності захворювання.</p>

<p>Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.⁹</p>	<p>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</p>	<p>Зміни</p>
	<p>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 (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту у зразках мокротиння і дуже низька для інших видів зразків</i>).</p> <p>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 (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту</i>).</p>	<p>3. В умовах високого рівня поширеності захворювання рекомендовано повторне застосування у дітей Xpert MTB/RIF у зразках мокротиння, шлункового аспірату, назофарингеального аспірату та калу.</p> <p>4. В умовах як низького, так і високого рівня поширеності захворювання рекомендовано повторне застосування у дітей Xpert Ultra у зразках мокротиння та назофарингеального аспірату.</p>

<p>Тест Хpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.⁹</p>	<p>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</p>	<p>Зміни</p>
	<p>5. У дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ в умовах із ймовірною наявністю захворювання до проведення тесту 5% або більше та негативним результатом Хpert Ultra при першому тестуванні можна проводити одне повторне тестування з використанням Хpert Ultra (загалом два тести) у зразках мокротиння та назофарингеального аспірату (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту</i>).</p>	
	<p><i>Використання Хpert MTB/RIF та Хpert Ultra в якості первинних тестів на легеневий ТБ серед загальної популяції дорослих з ознаками і симптомами ТБ та/або патологією на РГК</i></p> <p>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 Хpert MTB/RIF або Хpert Ultra замість культурального дослідження (<i>умовна</i></p>	<p>Умовна рекомендація щодо використання Хpert MTB/RIF або Хpert Ultra при індивідуальному веденні випадків осіб з патологією на РГК (але це не стосується досліджень щодо оцінювання рівня захворюваності).</p>

<p>Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.⁹</p>	<p>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</p>	<p>Зміни</p>
	<p><i>рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту для Xpert MTB/RIF та помірна якість доказових даних для Xpert Ultra).</i></p> <p>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 (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту</i>).</p>	
	<p><i>Використання Truenat MTB, MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx у дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ</i></p> <p>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 (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних щодо точності тесту</i>).</p>	<p>2. В якості первинного тесту на ТБ рекомендовано проведення новіших молекулярних тестів Truenat MTB та MTB Plus.</p> <p>3. Використання нового молекулярного тесту Truenat MTB-RIF Dx рекомендовано в якості первинного тесту для виявлення резистентності до рифампіцину в осіб з</p>

<p>Тест Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого ТБ у дорослих та дітей. Оновлення 2013 р.⁹</p>	<p>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</p>	<p>Зміни</p>
	<p>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 (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту</i>).</p>	<p>позитивним результатом Truenat MTB або MTB Plus.</p>

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, сприйнятливо до рифампіцину, який часто не діагностується. Оціночна поширеність резистентного до ізоніазиду, сприйнятливо 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 та впровадженою 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. *(Умовна рекомендація, середня якість доказових даних щодо діагностичної точності)*

Для цієї рекомендації слід врахувати кілька підгруп:

- Рекомендація базується на даних діагностичної точності у зразках з дихальних шляхів дорослих з ознаками та симптомами легеневого 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 позалегеновим 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 *rab*-гена. Тест на резистентність до рифампіцину та ізоніазиду використовує вісім зондів з міткою барвником для виявлення варіантів на ділянці, що визначає резистентність до рифампіцину (RRDR) гена *rpoB*, та чотири зонди для виявлення резистентності до ізоніазиду, з двома зондами для кожного з генів *katG* та *inhA*. Компанія заявляє про поріг виявлення о 17 КУО/мл для аналізу MTB RealTime та 60 КУО/мл для тесту RealTime RIF/INH. Тест проводиться на платформі m2000, m2000sp для автоматичної екстракції ДНК та m2000rt для ПЛР у реальному часі.

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



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

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

використовує 5-колірне визначення. Для виявлення МБТ цей тест проводиться на основі багатокопійних геномних елементів IS6110 та IS1081, а також однокопійної геномної мішені. Тест виявлення резистентності до рифампіцину спрямований на кодони RRDR 507–533 номенклатури *Escherichia coli* (номенклатура 426–452 МБТ) гена *rpoB*; тест виявлення резистентності до ізоніазиду тест ґрунтується 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: (а) система BD MAX™ та (б) картриджі BD MAX PCR



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

Компанія «Bruker-Nain Diagnostics» пропонує два ТАНК у режимі реального часу: FluoroType® МТВ, призначений для виявлення МБТ, і FluoroType МТВDR, призначений для виявлення МБТ та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду. Ці платформи повністю незалежні від платформ МТВDR GenoType. Тест МТВDR 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 МТВ та 20 КУО/мл для тесту FluoroType МТВDR. Для екстракції ДНК вручну (FluoroLyse) та в автоматизованому режимі (GenoXtract) доступні варіанти. Платформи, що використовуються для ампліфікації та виявлення, – це FluoroCycler® для аналізу МТВ та FluoroCycler XT для аналізу МТВDR.

Рисунок 2.5. Принципи тесту (а) МТВ FluoroType® та (б) МТВDR® 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	<i>Pab</i> , IS6110	Так
BD MAX™ МЛС-ТБ	IS6110, IS1081	Так
Hain FluoroType® MTBDR	<i>rpoB</i>	Ні
Roche cobas® MTB	16S рРНК, <i>esxJ</i> , <i>esxK</i> , <i>esxM</i> , <i>esxP</i> , <i>esxW</i>	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 – за методом MTBDR типу FluoroType, п'ять – із використанням тесту BD MAX і два – із використанням тесту cobas MTB. Референтним стандартом для кожного з цих досліджень для виявлення 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 РІСО 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 автоматизованих ТАНК помірної складності?

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

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

Кілька комерційно доступних тестів були включені в якості прийнятних тестів до категорії автоматизованих ТАНК помірної складності; однак жодних опублікованих досліджень, в яких би оцінювались витрати чи співвідношення «витрати/ефективність» будь-якого з цих тестів, виявлено не було. Було виявлено одне неопубліковане дослідження, яке порівнювало наявні дані щодо двох технологій із класу автоматизованих ТАНК помірної складності, 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 технологій¹¹. 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 Н 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 втручанням 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 виникнути ризик того, що технології будуть недоступними для тих, для кого вони призначені.

З точки зору перспектив, було здійснено дві дії:

- З липня по листопад 2020 року було проведено систематичний огляд даних оцінки користувачів та досвіду роботи з ТАНК для виявлення 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 країн (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 через особисті контакти та колег.

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

Висновки огляду та опитування

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

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

- Пацієнти в умовах з високим тягарем ТБ отримують такі переваги:
 - встановлення точного діагнозу та завершення діагностики (нарешті поінформованість щодо питання: «що зі мною не так»);
 - уникнення діагностичних затримок, які посилюють наявні фінансові труднощі та емоційні та фізичні страждання, а також викликають у пацієнтів почуття провини за зараження інших (особливо дітей);
 - отримання інформації про заклади, до яких вони можуть звернутися;

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

СЯД: помірна достовірність

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

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

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

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

Опитування

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

• Різні фактори – наприклад, тривалі затримки з діагностикою, недостатнє використання можливостей діагностики, відсутність засобів діагностики 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); та

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

Опитування

- Існує ризик, що визначені проблеми з використанням ТАНК для виявлення 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; та

- 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; та

- усвідомлення громадськістю проявів захворювань у дітей.

СЯД: висока достовірність

- Щодо прийнятності автоматизованих ТАНК помірної складності:
 - автоматизація цього класу технологій з урахуванням великого навантаження на персонал лабораторії, покращує їхню прийнятність;
 - з точки зору фізичного розміру платформи та того, як вона вписується в лабораторний простір та робочий процес, менший розмір може бути більшим прийнятним; і
 - кількість зразків, запущених у системі, є прийнятною за умови, що платформа розміщена у лабораторії, яка отримує достатнє навантаження зразків для запуску системи.

Опитування

Чи реалістична реалізація втручань?

- Проблеми реалістичності використання технологій постають унаслідок накопичення діагностичних затримок або їхнього недостатнього використання (або обох випадків) на кожному етапі процесу, головним чином через такі фактори системи охорони здоров'я, як:
 - недотримання алгоритмів тестування, запізнення з тестуванням на 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); та
 - відсутність національних механізмів впровадження на основі даних з включенням усіх зацікавлених сторін.

СЯД: висока достовірність

- Впровадження ТАНК помірної складності також ускладнюється наступними факторами:
 - можливість додання апаратури у фізичний простір лабораторії (з урахуванням розмірів столів та ваги платформи) та рух зразків;
 - проблеми функціонування системи транспортування зразків, що погіршує якість зразків; та

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

Опитування

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

СЯД: висока достовірність та опитування

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

Опитування

Рекомендації щодо впровадження

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

- локальні алгоритми тестування повинні ґрунтуватися 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 також своєчасність послуг місцевих служб підтримки та технічного обслуговування;

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

- необхідне навчання як лабораторного, так і клінічного персоналу для забезпечення ефективного надання послуг та впровадження результатів тестування у клінічну практику;

- підтримка якості зв'язку і передачі результатів, які є визначальними для підвищення ефективності надання послуг та скорочення часу до початку лікування;
- автоматизовані ТАНК помірної складності вже можуть програмно використовуватися для інших захворювань, наприклад, виявлення SARS-CoV2, ВІЛ та резистентності до 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; і
- впровадження цих тестів повинне залежати від контексту; зокрема, слід враховувати проблеми доступу, особливо у віддалених районах, де менш централізовані технології, рекомендовані ВООЗ, можуть бути більш доцільними.

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

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

Рекомендації

В умовах стаціонару

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

1) з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого)

(наполеглива рекомендація помірної якості доказових даних щодо ефективності втручання);

- 2) з прогресуючою ВІЛ-інфекцією¹² або у важко хворих¹³ (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/мм³ (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/мм³ (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/мм³ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту) [6];
- 3) без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100–200 клітин/мм³ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту) [7].

¹²У 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.

¹³Статус «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.

¹⁴Цифри 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.

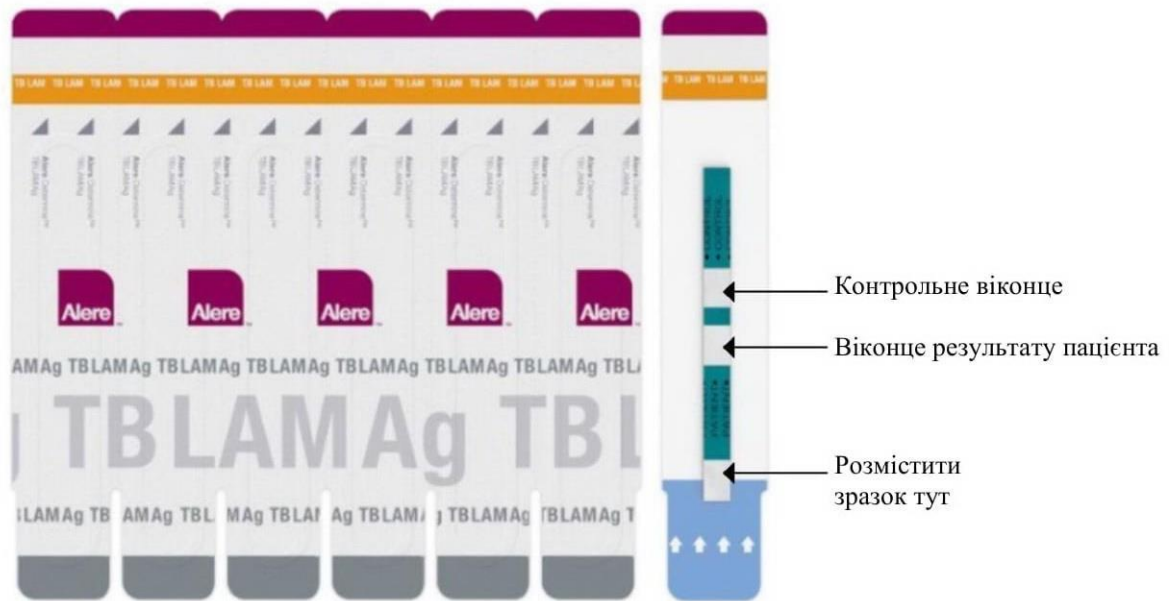
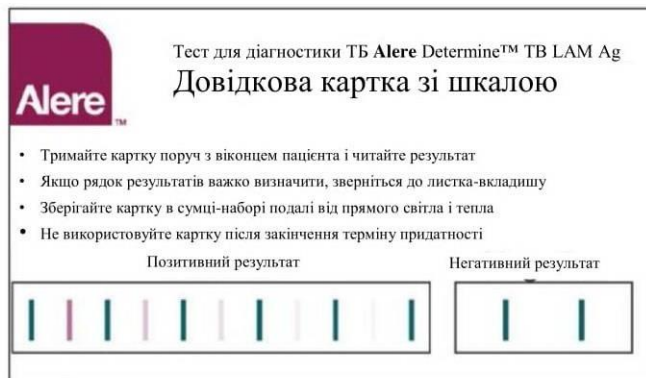
Опис тестів

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 2.7A) 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 Рисунок 2.7).

A

Індивідуальна смужка LF-LAM

**Б**

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 дорослих. Потім було включено дані ще дев'ятьох нових досліджень, виявлених після первинних оглядів WHO 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 позалегового ТБ.

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

Підсумок результатів

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

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

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

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

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

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

¹⁵Цифри 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 \leq 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.

^аЧутливість 27% (6–61%); специфічність 99% (96–100%).

^бЧутливість 38% (14–68%); специфічність 99% (94–100%).

^вЧутливість 64% (35–87%); специфічність 82% (67–93%).

^гЧутливість 75% (19–99%); специфічність 100% (48–100%).

^дЧутливість 24% (16–33%); специфічність 94% (89–97%).

^еЧутливість 30% (18–46%); специфічність 93% (85–98%).

^жЧутливість 18% (8–31%); специфічність 95% (87–99%).

^зЧутливість 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.

<p>Використання ліпоарабіномананового тесту бокового зсуву для скринінгу та діагностики активної форми ТБ у ЛЖВ. Оновлення 2015 р.¹⁶</p>	<p>Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми ТБ у ЛЖВ. Оновлення 2019 р.¹⁷</p>	<p>Зміни</p>
<p>LF-LAM можна використовувати в умовах стаціонару для діагностики ТБ у дорослих пацієнтів з позитивним ВІЛ-статусом, ознаками і симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) та кількістю клітин CD4\leq100 клітин/мм³ або у пацієнтів з позитивним ВІЛ-статусом, які є важко хворими^a, незалежно від кількості клітин CD4 або з невідомою кількістю клітин CD4 (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i>).</p>	<p>В умовах стаціонару ВООЗ наполегливо рекомендовано використання LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) (<i>наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо ефективності проведених заходів</i>); • з прогресуючою ВІЛ-інфекцією^b; • осіб, що є важко хворими (<i>наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних щодо ефективності проведених заходів</i>); • незалежно від ознак і симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4<200 (<i>наполеглива рекомендація; помірна якість доказових даних щодо ефективності проведених заходів</i>). 	<p>Підвищення статусу рекомендації.</p> <p>Покращення якості доказових даних.</p> <p>Розширення сфери застосування рекомендації:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

¹⁶Див. <https://www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv/en/>.

¹⁷Див. https://www.who.int/tb/publications/2019/diagnose_tb_hiv/en/.

<p>Використання ліпоарабіномананового тесту бокового зсуву для скринінгу та діагностики активної форми ТБ у ЛЖВ. Оновлення 2015 р.¹⁶</p>	<p>Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми ТБ у ЛЖВ. Оновлення 2019 р.¹⁷</p>	<p>Зміни</p>
<p>Ця рекомендація стосується також дорослих пацієнтів з позитивним ВІЛ-статусом, ознаками і симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) з кількістю клітин CD4\leq100 клітин/мм³, 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.</p>	<p>В амбулаторних умовах ВООЗ наполегливо рекомендовано використання LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого), осіб, що є важко хворими (<i>умовна рекомендація; низька якість доказових даних щодо точності тесту</i>); • незалежно від ознак та симптомів ТБ, з кількістю клітин CD4<100 (<i>умовна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тесту</i>). 	<p>Розширення сфери застосування рекомендації:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>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 (<i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i>).</p>	<p>В амбулаторних умовах ВООЗ не рекомендовано використання LF-LAM для діагностики активної форми ТБ у дорослих, підлітків та дітей з позитивним ВІЛ-статусом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • без оцінювання симптомів ТБ (<i>наполеглива рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тестування</i>); 	<p>Краще визначення груп пацієнтів для негативної рекомендації проти використання LF-LAM.</p>

<p>Використання ліпоарабіномананового тесту бокового зсуву для скринінгу та діагностики активної форми ТБ у ЛЖВ. Оновлення 2015 р.¹⁶</p>	<p>Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (тест сечі LM-LAM) (LF-LAM) для діагностики активної форми ТБ у ЛЖВ. Оновлення 2019 р.¹⁷</p>	<p>Зміни</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • без симптомів ТБ та з невідомою кількістю клітин CD4 або без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4\geq200 (<i>наполеглива рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тестування</i>); • без симптомів ТБ та з кількістю клітин CD4 100–200 (<i>умовна рекомендація; дуже низька якість доказових даних щодо точності тестування</i>). 	
<p>LF-LAM не слід використовувати як скринінговий тест на ТБ (<i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i>).</p>	<p><i>Див.</i> наведені вище рекомендації щодо використання LF-LAM в амбулаторних умовах та в умовах стаціонару незалежно від ознак і симптомів ТБ.</p> <p><i>Див.</i> наведені вище рекомендації, в яких ВООЗ не рекомендовано використання LF-LAM у пацієнтів в амбулаторних умовах.</p>	<p>Уточнення рекомендації щодо використання LF-LAM незалежно від ознак та симптомів ТБ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

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

Примітка. ^aСтатус «важко хворий» 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.

^bУ 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 ЛРА 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 різну частку 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 автоматизовані дослідження можуть вимагати початкового етапу обробки зразків вручну перед внесенням матеріалу, що тестується, у картридж. «Низька складність» означає ситуацію, коли не потрібна спеціалізована інфраструктура, пов'язана з біобезпекою; для проведення тесту потрібні лише базові лабораторні навички та обладнання. Тест Xpert MTB/XDR (Xpert MTB/XDR, Cepheid, Sunnyvale, Сполучені Штати Америки [США]) – єдиний індексний тест у цьому огляді. Даних щодо MeltPro® ШЛС-ТБ (MeltPro, Xiamen Zeesan Biotech Co Ltd, Китай), наданих виробником, було недостатньо для того, щоб цей аналіз містився у цьому огляді, а також не було визначено жодних незалежних оцінок MeltPro.

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

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

В інструкції, яку пропонує виробник, пояснюється, що тест Xpert MTB/XDR, призначений для використання як контрольний тест у зразках (нативне мокротиння або концентровані осадки 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 МБТ при використанні тестів Xpert MTB/RIF Ultra, будуть нижчими за поріг виявлення тесту МТВ/XDR і тому тести Xpert MTB/XDR не рекомендуються до використання у такому випадку». Як і Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra, Xpert MTB/XDR виявляє як живі, так і мертві бактерії.

Результатами Xpert MTB/ XDR буде «МБТ не виявлено» або «МБТ виявлено». Якщо результатами є «МБТ виявлено», для кожного зразку буде виданий

буде результат щодо резистентності: «виявлено» або «не виявлено». Якщо результатами є «МБТ не виявлено», «недійсний», «помилка» або «немає результату», результати ТМЧ не повідомляються.

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

Лікарський	Ген-мішень	Регіон кодону	Нуклеотид
Ізоніазид	Промотор <i>inhA</i>	Не застосовується	міжгенна ділянка від – 1 до –32
	<i>katG</i>	311-319	939-957
	<i>fabG1</i>	199-210	597-630
	міжгенна ділянка <i>oxyR-ahpC</i>	Не застосовується	міжгенна ділянка від –5 до –50 (або від –47 до –92 ^a)
Етіонамід	Промотор <i>inhA</i>	Не застосовується	міжгенна ділянка від – 1 до –32
Фторхінолони	<i>gyrA</i>	87-95	261-285
	<i>gyrB</i>	531–544 (або 493–505 ^a)	1596-1632
Амікацин, капреоміцин і канаміцин	<i>rrs</i>	Не застосовується	1396-1417
Амікацин і канаміцин	промотор <i>eis</i>	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 фенотиповим референтним 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 PICO і з використанням підходу оцінки рекомендацій GRADE, який дає загальну оцінку якості (або визначеності) доказів та основу для перетворення даних у рекомендації.

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

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

Запитання PICO 1

Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого 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 умов меншою поширеністю резистентності до ізоніазиду залишається певним чином невизначеною. По-друге, існують потенційні відмінності в мутаціях, присутніх у монорезистентних штаммах ізоніазиду та штаммах МЛС-ТБ; зокрема деякі дослідження свідчать про те, що мутації, виявлені в монорезистентних штаммах, більш різноманітні, ніж мутації, виявлені у штаммах 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 до фторхінолонів. Референтним стандартом для кожного з цих досліджень був фТМЧ на основі культури. Кожен пункт дослідження у багатонаціональних дослідженнях був проаналізований як окреме дослідження.

Оцінки специфічності були суперечливими: 84% (FIND, Мумбаї), 91% (FIND, Нью-Делі) і більше 96% в інших дослідженнях. Неоднорідність оцінок специфічності пояснити неможливо. Отже, достовірність доказових даних була знижена на один рівень через невідповідність; якість (достовірність) доказових даних була оцінена як висока за чутливістю та середня за специфічністю. Чутливість щодо резистентності до фторхінолонів у цих трьох дослідженнях коливалась від 83% до 100%, а специфічність – від 84% до 100%. Об'єднана чутливість становила 93,1%

(95% ДІ: 88,0-96,1%), а об'єднана специфічність – 98,3% (95% ДІ: 94,5-99,5%).

Запитання PICO 3

Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у культуральних ізолятах у людей з ознаками та симптомами легеневого 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, достовірність доказових даних була знижена на два рівні щодо ризику похибки як для чутливості, так і специфічності. Крім того, 95% ДІ були широкими як для чутливості, так і специфічності, що може призвести до різних рішень, залежно від того, які довірчі межі допускаються. Отже, визначеність доказових даних було знижено на один рівень через неточність як для чутливості, так і специфічності; якість (достовірність) доказових даних була оцінена як дуже низька як з точки зору чутливості, так і специфічності.

Чутливість щодо резистентності до етіонамідів у цьому дослідженні коливалась від 78% до 100%, а специфічність – від 97% до 100%. Об'єднана чутливість становила 98,0% (95% ДІ: 74,2-99,9%), об'єднана специфічність – 99,7% (95% ДІ: 83,5-100,0 %).

Запитання PICO 4

Чи слід використовувати автоматизовані ТАНК низької складності у мокротинні у людей з ознаками та симптомами легеневого 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 внесок у аналіз для чутливості. Отже, визначеність доказових даних було знижено на два рівні через неточність. Загалом, достовірність доказових даних була знижена на два рівні через неточність; якість (достовірність) доказових даних була оцінена як низька за чутливістю та висока за специфічністю.

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

Аналіз співвідношення «витрати/ефективність»

У цьому розділі дається відповідь на наступне додаткове питання:

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

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

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

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

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

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

- нову 10-кольорову систему (найдорожчий варіант): від 9420 доларів США за один модуль до 72 350 доларів США за 16 модулів, в тому числі платформу GeneXpert, комп'ютер і сканер;
- новий 10-кольоровий додатковий апарат, що приєднується до наявної системи GeneXpert, вартістю від 6495 доларів США за один модуль до 69525 доларів США за 16 модулів; та
- перехід наявної системи GeneXpert із шестиколірної на 10-колірну систему шляхом заміни модулів. Комплект 10-кольорових модулів коштує 3860 доларів США.

Додаткові міркування щодо вартості Xpert MTB/XDR включають додаткове тестування або повторне тестування у разі невизначених або недійсних результатів (невизначених, незрозумілих або недійсних).

Потенційний тягар вартості від цього, ймовірно, буде змінюватися залежно від частки невизначених результатів тестування в різних умовах та відповідних протоколів повторного тестування.

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

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

Новий тест Xpert MTB/XDR дає результати менш ніж за 90 хвилин. Тож запровадження цього тесту, швидше за все, призведе до прискорення отримання результату гТМЧ та може покращити співвідношення «витрати/ефективність»,

підвищивши кількість пацієнтів, які розпочинають лікування, зменшуючи втрати на подальше спостереження та покращуючи виживання. Витрати, пов'язані з лікуванням ШЛС, будуть, ймовірно, важливим чинником встановлення співвідношення «витрати/ефективність» та економічної ефективності, оскільки попередня робота показала, що ці витрати є високими порівняно з діагностичними та іншими витратами на лікування. Зростання кількості пацієнтів зі встановленою ШЛС, які потребують лікування, вимагатиме збільшення загальних ресурсів для лікування цих осіб.

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

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?

Жодне опубліковане дослідження не надало прямих даних щодо загального обсягу необхідних ресурсів. Вимоги до ресурсів включатимуть закупівлю картриджів (19,8 доларів США за картридж), оновлення наявних платформ до 10-кольорових модулів (оновлення, яке врешті-решт буде потрібним для всіх платформ Xpert: від 3860 доларів США до >72 350 доларів США) та операційні та програмні витрати, пов'язані з впровадженням нових діагностичних засобів. Вимоги до ресурсів для лікування ШЛС (наприклад, ліків, наявності ліжок-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 втручання або порівнянню співвідношення «витрати/ефективність»?

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

Перспективи тестування

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

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

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

Висновки огляду та опитування

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

- Пацієнти в умовах з високим тягарем ТБ отримують такі переваги:
 - встановлення точного діагнозу та завершення діагностики (нарешті поінформованість щодо питання: «що зі мною не так»);
 - уникнення діагностичних затримок, які посилюють наявні фінансові труднощі та емоційні та фізичні страждання, а також викликають у пацієнтів почуття провини за зараження інших (особливо дітей);
 - отримання інформації про заклади, до яких вони можуть звернутися;
 - зменшення витрат, пов'язаних з діагностикою (наприклад, подорожі, неможливість працювати), як важливих результатів діагностики.

СЯД: помірна достовірність

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

СЯД: висока достовірність

- У порівнянні з іншими доступними методами діагностики картридж

має швидший час обробки для ТМЧ до препаратів першого та другого ряду. Медичні працівники цінують більш швидкий час обробки, потенційну здатність провести додатковий контроль зразків від тесту Xpert MTB/RIF до картриджа Xpert MTB/XDR та отримати інформацію про декілька лікарських засобів та високий або низький рівень резистентності одночасно, оскільки це може передбачати 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 низької складності 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'я буде подібним до впливу автоматизованих ТАНК помірної складності.

Чи є втручання прийнятним для ключових зацікавлених сторін?

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

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

СЯД: висока достовірність

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

Чи є впровадження тестів реалістичним?

- Автоматизовані ТАНК низької складності можуть зменшити навантаження в лабораторії з точки зору зменшення часу роботи персоналу лабораторії. Проте, на основі досвіду роботи з тестами Xpert MTB/RIF (Ultra), впровадження нового класу технологій може збільшити навантаження на персонал лабораторії, якщо він додається до існуючої роботи без коригування штатних розкладів або якщо нова технологія не замінить наявні діагностичні тести.

СЯД: помірна достовірність

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

Дослідження в ході опитувань

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

СЯД: висока достовірність та опитування

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

СЯД: помірна достовірність

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

Опитування

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

Опитування

- Проблеми реалістичності використання технологій постають унаслідок накопичення діагностичних затримок або їхнього недостатнього використання (або обох випадків) на кожному етапі процесу, головним чином через такі фактори системи охорони здоров'я, як:
 - недотримання алгоритмів тестування, запізнення з тестуванням на 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; запылення навколишнього середовища; і затримка або відсутність можливості ремонту у закладі);
 - неефективні або нечіткі робочі процеси та потоки пацієнтів (наприклад, неефективні організаційні процеси, погані зв'язки між провайдерами та невизначені механізми подальших дій та перенаправлення пацієнтів); та
 - відсутність національних механізмів впровадження на основі даних з включенням усіх зацікавлених сторін.
 - *СЯД: висока достовірність*
- Реалістичність використання автоматизованих ТАНК низької складності може суперечити важливості діагностування ТБ радше ніж ЛС-ТБ на етапі первинної допомоги. Ця ситуація робить ТАНК менш здійсненними як базовий тест, хоча впровадження тестів мало б позитивні наслідки для району або лабораторії середнього рівня.

Рекомендації щодо впровадження

Фактори, які слід враховувати при впровадженні автоматизованих ТАНК низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду та 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 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 також своєчасність послуг місцевих служб підтримки та технічного обслуговування;

- акредитація лабораторії та відповідність надійній системі управління якістю (зокрема відповідний контроль якості) мають важливе значення для постійної досконалості та довіри до послуг;
- необхідне навчання як лабораторного, так і клінічного персоналу для забезпечення ефективного надання послуг та впровадження результатів тестування у клінічну практику;
- підтримка якості зв'язку і передачі результатів, є визначальним фактором для підвищення ефективності надання послуг та скорочення часу до початку лікування;
- швидке та раннє тестування на виявлення резистентності до фторхінолонів має важливе значення перед початком лікування за цілком пероральною короткостроковою схемою лікування МЛС-ТБ/Риф-ТБ(тобто 6-9 місяців); це також може стати актуальним (залежно від епідеміологічного контексту), за введення нових коротших схеми лікування чутливого до 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 промоторною областю *inhA*, а також включають в себе *ethA*, *ethR* та інші гени;
- залишається важливим фТМЧ на основі культури, особливо за високої ймовірності резистентності, якщо автоматизовані ТАНК з низькою складністю не виявляють медикаментозну резистентність; крім того, фТМЧ на основі культури:
 - залишається важливим для визначення резистентності до інших 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 позитивних зразках нативного мокротиння (пряме тестування) та у культуральних ізолятах МБТ (непряме тестування). Під час проведення систематичного огляду того часу оцінювали діагностичну точність двох комерційно доступних LPA – тесту INNO-LiPA Rif.TB (Innogenetics, Гент, Бельгія) та GenoType® MTBDR^{plus}, версія 1 (далі – Hain/версія 1), а отримані дані було представлено до схвалення ВООЗ. Було зареєстровано відмінну точність обох тестів щодо виявлення резистентності до рифампіцину, проте їх діагностична точність щодо резистентності до ізоніазиду мала нижчу чутливість, незважаючи на високу специфічність. Через недостатню

кількість даних щодо стратифікації статусу зразку рекомендацію ВООЗ щодо використання LPA обмежили застосуванням культивованих ізолятів або позитивних зразків мокротиння. Згодом було отримано нові дані щодо використання LPA; було розроблено новіші версії LPA, а саме – Hain GenoType MTBDR_{plus}, версія 2 (далі – Hain/версія 2); інші виробники вийшли на ринок, зокрема Nipro (Токіо, Японія) із Genoscholar™ NTM+MDR TB II (далі – Nipro).

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

Рекомендація

2.22. В осіб з позитивним мазком мокротиння або культивованим ізолятом МБТ можна використовувати комерційні молекулярні LPA в якості первинного тесту замість фТМЧ для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду.

(Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних щодо точності тесту)

Примітки

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

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

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

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

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

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

Опис тестів

LPA – це сімейство тестів на основі ДНК-смужок, за допомогою яких виявляють штам МБТ та визначають профіль медикаментозної резистентності за схемою зв'язування ампліконів (продуктів ампліфікації

ДНК) зондами, орієнтованими на наступне: конкретні частини геному МБТ (для виявлення МБТ), найбільш поширені мутації, пов'язані з резистентністю, до агентів першого та другого ряду або відповідна послідовність ДНК вірусу дикого типу (для виявлення резистентності до АМБП).

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

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

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

Тести Hain/версія 1 та Hain/версія 2 включають зонди *rpoB* для виявлення резистентності до рифампіцину, зонди *katG* – для виявлення мутацій, пов'язаних з високим рівнем резистентності до ізоніазиду, та промоторні зонди *inhA* – для виявлення мутацій, пов'язаних зазвичай з низьким рівнем резистентності до ізоніазиду. Зонди, що використовують для виявлення дикого типу та специфічних мутацій, однакові для обох версій LPA Hain (рисунок 2.8 А).

Аналогічно, аналіз Nipro дозволяє ідентифікувати МБТ та стійкість до рифампіцину та ізоніазиду. Аналіз Nipro також відрізняє *M. avium*, *M. Intracellulare* та *M. kansasii* від інших нетуберкульозних мікобактерій (рисунок 2.8Б).

Промоторні зонди мутації *rpoB*, *katG* та *inhA* є подібними у всіх трьох тестах за винятком мутації *katG* S315N, включеної лише до тесту Nipro. Існують деякі незначні відмінності між Hain/версія 1, Hain/версія 2 та Nipro у кодонових областях, охоплених для дикого типу.

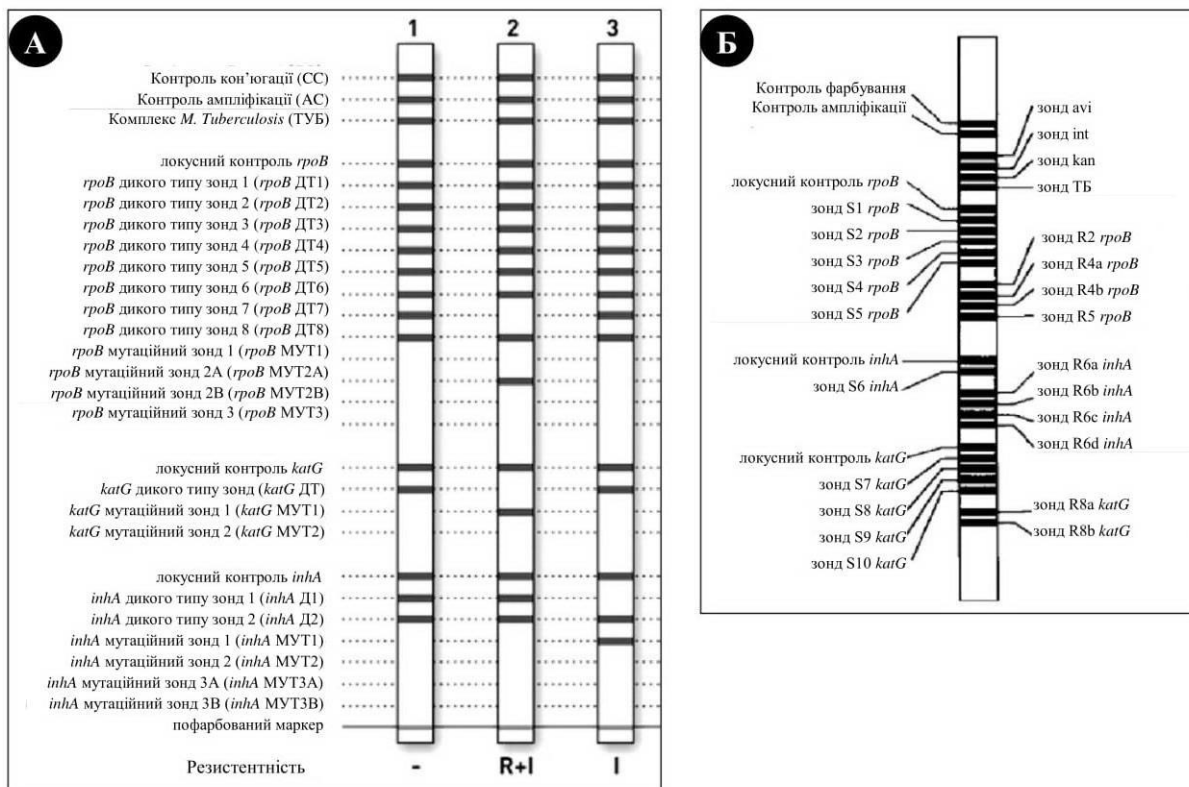


Рисунок 2.8. Приклади показань зчитування смужки LPA: (А) Hain GenoType MTBDRplus версії 1 та версії 2 (Hain Lifescience, Nehren, Німеччина) та (Б) діагностичний набір 2 Nipro NTM+MDRTB (Nipro, Токіо, Японія)

Джерело: надано FIND.

Обґрунтування та доказові дані

У 2015 р. за ініціативою ВООЗ було замовлено оновлення систематичного огляду щодо точності комерційних LPA для виявлення МБТ і резистентності до рифампіцину та ізоніазиду. Всього було виявлено 74 дослідження, що включали 94 унікальні набори даних. З цих 94 наборів даних 83 стосувались оцінювання тесту Hain/версії 1, 5 – тесту Hain/версія 2 та 6 – тесту Nipro. Тільки в одному дослідженні було проведено тестування з порівнянням всіх трьох цільових LPA в однакових умовах на випробуваних клінічних зразках (пряме тестування) та культивованих ізолятах (непряме тестування), і ці дані було включено до шістьох окремих наборів даних. У жодному дослідженні не проводили тестування LPA на зразках та культивованих ізолятах у тих самих пацієнтів, що виключало можливість проведення прямого порівняння.

Після систематичного огляду, проведеного у 2015 р., у березні 2016 р. за рішенням Глобальної програми ВООЗ із боротьби з ТБ було скликано ГРН для проведення оцінювання даних та оновлення рекомендацій 2008 р. про використання комерційних LPA для виявлення МБТ та резистентності до ізоніазиду та рифампіцину. Запитання РІСО наведено нижче.

LRA порівнювали з MPC 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 LRA (пряме або непряме тестування).

Запитання PICO

1. Чи слід використовувати LRA для прийняття клінічних рішень щодо застосування рифампіцину у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ?
2. Чи слід використовувати LRA 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 LRA для діагностики МЛС-ТБ у пацієнтів з ознаками та симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ?
4. Чи слід застосовувати LRA для діагностики ТБ у пацієнтів з негативним результатом мікроскопії мокротиння та ознаками і симптомами, що свідчать про захворювання на ТБ?

У декількох дослідженнях було відзначено або чутливість (відсутність істинно негативних і хибнопозитивних результатів), або специфічність (відсутність істинно позитивних і хибнонегативних результатів), але не комбінацію цих факторів. Для з цих досліджень було проведено однофакторний метааналіз із випадковим визначенням чутливості або специфічності окремо для оптимального використання даних. Результати однофакторного аналізу (з використанням всіх досліджень) порівнювали з результатами двофакторного аналізу додаткової вибірки для оцінювання як чутливості, так і специфічності.

Якщо було визначено щонайменше чотири дослідження з показниками тестів, які свідчили лише про чутливість або специфічність, для одного сумарного оцінювання проводили однофакторний метааналіз випадкових ефектів, не припускаючи співставлення між чутливістю та специфічністю. За наявності менше чотирьох досліджень, або коли на форест-діаграмах результатів метааналізу, було виявлено істотну неоднорідність, яка перешкоджала проведенню метааналізу, для цих показників тестів проводили описовий аналіз. За допомогою форест-діаграм проводили візуальне оцінювання щодо неоднорідності досліджень для кожного показника тесту, а у підсумкових графіках – щодо мінливості визначених результатів та обсягу області прогнозування (більший обсяг області прогнозування передбачає більшу неоднорідність).

Результати тестувань узагальнено у таблиці 2.22. Вони ґрунтуються на різній кількості досліджень та протестованих зразків. У деяких випадках для проведення метааналізу було занадто мало досліджень. Результати єдиного порівняння трьох тестів в однакових умовах для порівняння наведено у правих колонках. Представлені дані – це всі порівняння з фТМЧ в якості референтного стандарту.

Таблиця 2.22. Порівняння результатів трьох тестів LPA для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду з фТМЧ в якості референтного стандарту

	LPA	Дані метааналізу		Nathavitharana et al. (2017) ^a	
		Чутливість (%) ^b	Специфічність (%)	Чутливість (%)	Специфічність (%)
Рифампіцин Зразки мокротиння	Наін/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)
	Наін/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 ^b	96,5–100 ^b	96,5 (92,5–98,7)	97,5 (94,8–99,0)
Ізоніазид Зразки мокротиння	Наін/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)
	Наін/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 ^b	96,5–97,8 ^b	94,9 (90,9–97,5)	97,6 (94,8–99,1)
Рифампіцин культивовані ізоляти	Наін/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)
	Наін/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 ^b	97,3–98,2 ^b	92,4 (87,4–95,9)	97,5 (94,3–99,2)
Ізоніазид культивовані ізоляти	Наін/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)
	Наін/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 ^b	99,4–100 ^b	89,9 (84,9–93,8)	99,4 (96,9–100)

Рекомендації щодо впровадження

Використання LPA для виявлення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду не виключає застосування звичайного культурального дослідження і ТМЧ. Культуральне дослідження і фТМЧ відіграють вирішальну роль при проведенні моніторингу результатів лікування

пацієнтів та виявлення додаткової резистентності до препаратів другого ряду.

- Впровадження LPA необхідно проводити поетапно, починаючи з національних або центральних референс-лабораторій чи лабораторій з визначеною спроможністю щодо проведення молекулярного тестування. Розширення застосування LPA у країні можна розглядати при плануванні покращення матеріально-технічної бази лабораторій, за наявності відповідного персоналу у периферійних центрах та належної якості системи транспортування зразків.

- Слід забезпечити належну та відповідну лабораторну інфраструктуру та обладнання для забезпечення дотримання необхідних запобіжних заходів щодо біобезпеки та запобігання інфікуванню – обробку зразків для культурального дослідження та всі подальші процедури слід проводити лише у кабінетах лабораторій з дотриманням біологічної безпеки.

- Проведення LPA у лабораторії потребує оснащення щонайменше трьох окремих приміщень: для екстракції ДНК, попередньої ампліфікації, процедури ампліфікації та подальшої ампліфікації. Щоб уникнути інфікування, доступ до приміщень, де проводять молекулярне дослідження, необхідно обмежити та запровадити «однонаправлений» робочий процес із встановленням жорстких протоколів щодо очищення.

- Персонал лабораторії, який проводитиме процедуру LPA, має пройти відповідну професійну підготовку. Старший співробітник, який має належну підготовку та досвід проведення молекулярного дослідження, має контролювати роботу персоналу. Розроблення програми зовнішнього оцінювання якості роботи лабораторій, що проводять LPA, має пріоритетне значення.

- Необхідним є визначення процедури швидкого повідомлення результатів LPA клініцистам, щоб без зволікання розпочати лікування, скориставшись результатами своєчасної діагностики. Ту саму інфраструктуру, яку використовують для проведення LPA, можна застосовувати до LPA для препаратів другого ряду.

- LPA призначений для виявлення ТБ і резистентності до рифампіцину та ізоніазиду при прямому тестуванні оброблених зразків мокротиння і непрямому тестуванні культивованих ізолятів МБТ. Використання LPA в інших респіраторних зразках (наприклад, бронхоальвеолярного промивання або шлункового аспірату) або позалегенових зразках (наприклад, зразках тканин, СМР або інших рідин організму) оцінено недостатньо.

- Наявність препаратів другого ряду є критично важливою у випадку виявлення резистентності до рифампіцину та/або ізоніазиду.

- У пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ рекомендовано проводити LPA другого ряду для виявлення додаткової резистентності до АМБП другого ряду.

Лінійний зонд-аналіз (тести LPA) другого ряду

Генотипні (молекулярні) методи мають значні переваги для розширення охоплення та спостереження за ЛС-ТБ, пропонуючи швидку діагностику, стандартизоване тестування, маючи потенціально високу пропускну здатність та менші вимоги до лабораторної біобезпеки. Використання молекулярних досліджень для виявлення медикаментозної резистентності, наприклад, тесту GenoType MTBDR_{sl} (Hain Lifescience, Nehren, Німеччина), далі – MTBDR_{sl}, є перспективним при діагностиці ЛС-ТБ. Ці тести швидкі (результат можна отримати за один робочий день) і визначають наявність мутацій, пов'язаних із медикаментозною резистентністю. MTBDR_{sl} належить до категорії молекулярно-генетичних тестів – LPA другого ряду.

MTBDR_{sl} (версія 1.0) був першим комерційним LPA другого ряду для виявлення резистентності до АМБП другого ряду. У 2015 р. було розроблено доступну для продажу версію 2.0 тесту MTBDR_{sl}. Версія 2.0 виявляє мутації, пов'язані з резистентністю до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, виявлених версією 1.0, в також додаткові мутації. Після встановлення діагнозу МЛС/Риф-ТБ, LPA другого ряду можна використовувати для виявлення додаткової резистентності до препаратів другого ряду.

Тест MTBDR_{sl} має зонди для виявлення мутацій у генах, пов'язаних з резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду (*gyrA* та *rrs* – для версії 1.0, *gyrA*, *rrs*, *gyrB* та промотору *eis* – для версії 2.0). Наявність мутацій на цих ділянках не обов'язково означає наявність резистентності до всіх препаратів у межах певного класу. Хоча наявність специфічних мутацій на цих ділянках може бути пов'язано з різними рівнями стійкості (тобто різними мінімальними інгібіторними концентраціями) до кожного лікарського засобу в межах цих класів, ступінь перехресної стійкості є не повністю зрозумілою.

Рекомендації

2.23. У пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ можна використовувати LPA другого ряду в якості первинного тесту замість фТМЧ на основі культурального дослідження для виявлення резистентності до фторхінолонів.

2.24. У пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ можна використовувати LPA другого ряду в якості первинного тесту замість фТМЧ на основі культурального дослідження для виявлення резистентності до ін'єкційних препаратів другого ряду.

Примітки

- Ці рекомендації стосуються використання LPA другого ряду для тестування позитивних зразків мокротиння (пряме тестування) та

культивованих ізолятів *M. tuberculosis* (непряме тестування) як з легеневих, так і з позалегеневих ділянок. Пряме тестування у зразках мокротиння дозволяє раніше розпочати відповідне лікування.

- Ці рекомендації стосуються прямого тестування зразків мокротиння хворих на МЛС/Риф-ТБ, незалежно від статусу мазка, при цьому слід зазначити, що ризик отримання невизначеного результату є вищим при тестуванні зразків мазків мокротиння з негативним результатом попереднього тестування, ніж з позитивним.

- Ці рекомендації стосуються діагностики ШЛС-ТБ, проте слід зазначити, що точність виявлення резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду відрізняється, а отже, точність діагнозу ШЛС-ТБ в цілому знижується.

- Ці рекомендації не виключають потреби у проведенні звичайного фТМЧ на основі культурального дослідження, який знадобиться для визначення стійкості до інших АМБП та контролю за появою додаткової медикаментозної резистентності.

- Традиційний фТМЧ може бути корисним для діагностики пацієнтів з негативним результатом ЛРА другого ряду, особливо у популяціях з високою ймовірністю резистентності до ізоніазиду до проведення тестування.

- Ці рекомендації стосуються використання ЛРА другого ряду у дітей з підтвердженим діагнозом МЛС/Риф-ТБ на основі узагальнення даних дорослих.

- Мутації резистентності, виявлені за результатами ЛРА 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 ЛРА другого ряду, значною мірою пов'язані з фенотипною резистентністю до ін'єкційних препаратів другого ряду і є показанням до призначення схеми лікування МЛС-ТБ, посиленої відповідним чином.

- Враховуючи високу специфічність виявлення резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, позитивні результати ЛРА другого ряду можуть бути використані для прийняття рішення щодо впровадження відповідних заходів для запобігання інфекції.

Опис тестів

ЛРА другого ряду базується на тому ж принципі, що і ЛРА першого ряду. Тестування можна проводити з використанням обробленого зразку мокротиння (**пряме тестування**) або з використанням ДНК культивованого ізоляту *M. tuberculosis* (**непряме тестування**). Пряме тестування включає наступні етапи:

1. Деконтамінація (наприклад, гідроксидом натрію) та концентрація зразку мокротиння центрифугуванням.

2. Ізоляція та ампліфікація ДНК.
3. Виявлення продуктів ампліфікації шляхом проведення зворотної гібридизації.
4. Візуалізація з використанням кольорової реакції лужної фосфатази, сполученої стрептавідином.

Непряме тестування включає лише етапи 2–4. Спостережувані смуги, кожна з яких відповідає зонду дикого типу або генотипу резистентності, можна використовувати для визначення профілю медикаментозної чутливості аналізованого зразку. Тестування можна провести і отримати результати протягом одного робочого дня.

Використовували показники MTBDR_{sl}, а характеристики, що відрізняються для версій 1.0 та 2.0, наведено у таблиці 2.24. LPA другого ряду виявляють специфічні мутації, пов'язані зі стійкістю до класу фторхінолонів (зокрема до офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину і гатифлоксацину) та ін'єкційних препаратів другого ряду (зокрема до канаміцину, амікацину та капреоміцину) у МБТ. Версія 1.0 виявляє мутації у ділянці, що визначає резистентність до хінолону *gyrA* (кодони 85–97) та *rrs* (кодони 1401, 1402 та 1484). Версія 2.0 додатково виявляє мутації у ділянці, що визначає стійкість до хінолону *gyrB* (кодони 536–541) та ділянці промотору *eis* (кодони –10–14). Мутації у цих ділянках можуть спричинювати додаткову резистентність до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду відповідно; таким чином, очікується, що версія 2.0 покращить чутливість при виявленні резистентності до цих класів лікарських засобів. Наявність мутацій у деяких ділянках (наприклад, ділянці промотору *eis*) може спричинювати резистентність до одного лікарського засобу певного класу, вищу, ніж до інших лікарських засобів цього класу. Наприклад, мутація *eis* C14T пов'язана з резистентністю до канаміцину у штамів зі Східної Європи. Версія 1.0 також виявляє мутації в *embB*, які можуть кодувати резистентність до етамбутолу. Оскільки етамбутол є препаратом першого ряду визначення резистентності до нього було вилучено з версії 2.0, і тому в цьому огляді не визначали резистентність до етамбутолу.

Таблиця 2.24. Характеристики GenoType MTBDR_{sl} версій 1.0 та 2.0, відповідно до даних виробника

Виявлення	Версія 1.0	Версія 2.0
	Виявлення МБТ та резистентності до фторхінолонів, ін'єкційних препаратів другого ряду і етамбутолу	Виявлення МБТ та резистентності до фторхінолонів й ін'єкційних препаратів другого ряду
Зразки	Позитивні зразки мокротиння та культивовані ізоляти	Позитивні і негативні зразки мокротиння та культивовані ізоляти

Резистентність до фторхінолону	Мутації у ділянці, що визначає стійкість гену <i>gyrA</i>	Мутації у ділянках, що визначають стійкість генів <i>gyrA</i> та <i>gyrB</i>
Резистентність до ін'єкційних препаратів другого ряду	Мутації у ділянці, що визначає стійкість гену <i>rrs</i>	Мутації у ділянці, що визначає стійкість гену <i>rrs</i> та промотору <i>eis</i>
Резистентність до етамбутолу	Мутації гену <i>embB</i>	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 контроль ампліфікації) та контроль для кожного локусу гена (версія 2.0: *gyrA*, *gyrB*, *rrs*, *eis*). Значення двох внутрішніх контролів та кожного контролю локусу гену повинні бути позитивними, інакше буде неможливо провести оцінювання для конкретного препарату. Результат може бути невизначеним для одного локусу, але дійсним для іншого (контроль є позитивним для одного локусу і негативним для іншого).

GenoType MTBDRs/ VER. 1.0

GenoType MTBDRs/ VER. 2.0

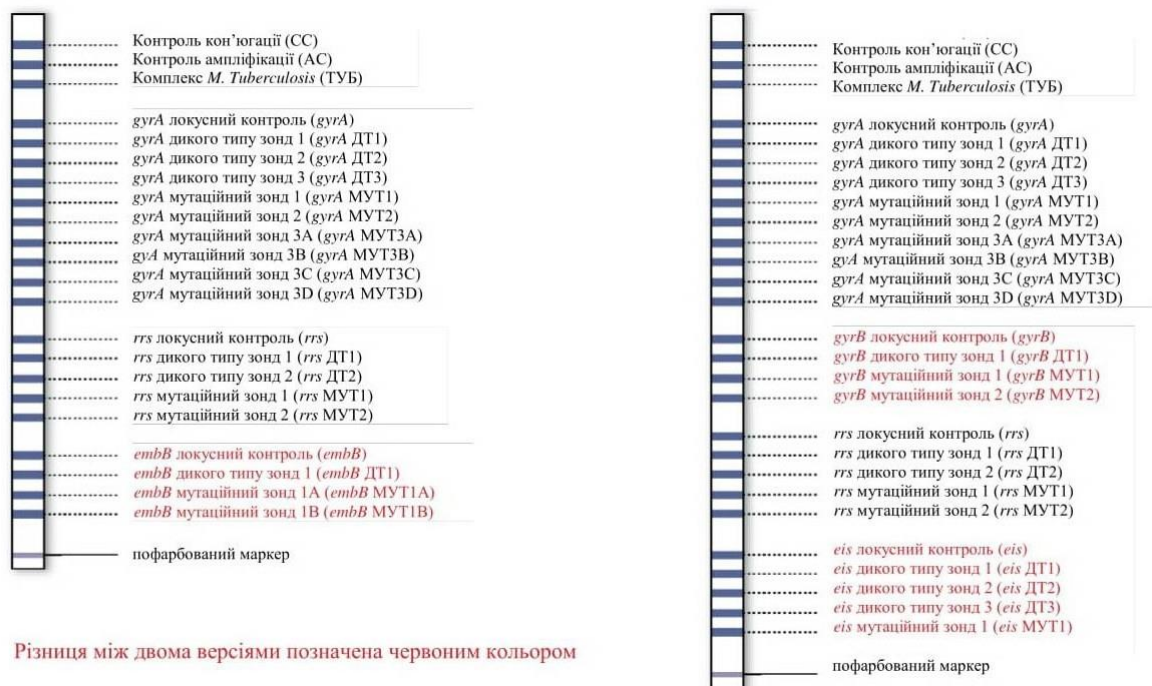


Рисунок 2.9. Приклади тлумачення різних показників GenoType MTBDRs/

Джерело:
надано FIND.

Виробник надає шаблон на допомогу при зчитуванні результатів тест-смужки; характер окресленості оцінюють візуально, записують та повідомляють. В умовах, коли проводять велику кількість досліджень, GenoScan® – автоматизований зчитувач – можна вбудувати для автоматичного визначення характеру окресленості та надання запропонованої інтерпретації результату. Якщо оператор погоджується з інтерпретацією, результати автоматично завантажують, тим самим зменшуючи ризик виникнення помилок транскрипції.

Обґрунтування та доказові дані

У березні 2016 р. Глобальною програмою ВООЗ із боротьби з ТБ було скликано ГРН для оцінювання наявних даних щодо використання тесту MTBDRsl. 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 MTBDRsl 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 MTBDRsl 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 MTBDRsl було проаналізовано окремо. Для первинного тестування використовували референтний стандарт на основі фТМЧ. Результати було розподілено, по-перше, за чутливістю або резистентністю до конкретного препарату та, по-друге, за типом тестування LPA другого ряду (пряме або непряме тестування).

Ефективність застосування LPA другого ряду у зразках

мокротиння та культивованих ізолятах

Якщо у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ отримано позитивний результат LPA другого ряду щодо резистентності до фторхінолонів (як класу препаратів) або до ін'єкційних препаратів другого ряду (як препарату групи), цей результат можна з упевненістю враховувати при лікуванні. Діагностична точність LPA другого ряду є подібною, незалежно від безпосереднього використання зразків мокротиння чи культивованих ізолятів *M. tuberculosis*. Враховуючи впевненість щодо позитивного результату та здатність отримання швидких результатів, ГРН вважає, що LPA другого ряду можна розглядати для використання в якості первинного тестування для виявлення резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду. Проте якщо отримано негативний результат тесту, може знадобитись проведення культурального фТМЧ, особливо в умовах з високою вірогідністю наявності резистентності до фторхінолонів та/або ін'єкційних препаратів другого ряду до проведення тесту. Використання LPA другого ряду у стандартному лікуванні має зменшити час діагностики резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, особливо при проведенні прямого тестування зразків мокротиння пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ. Швидке виявлення медикаментозної резистентності сприятиме більш ранньому початку відповідної терапії та покращенню результатів лікування. Загалом тест є ефективним при прямому тестуванні зразків мокротиння у пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ, хоча кількість отримання невизначених результатів була вищою при тестуванні негативних зразків мокротиння, ніж позитивних.

Коли тест *MTBDRsl* використовують для прямого тестування негативних зразків мокротиння у популяції пацієнтів з ТБ та підтверженою 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 MTBDRsl (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_s/ 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_s/ версії 2.0 у 562 осіб, зокрема було виявлено 111 підтверджених випадків захворювання на ТБ з резистентністю до фторхінолонів шляхом проведення непрямого тестування на культивованому ізоляті *M. tuberculosis*, а результати було порівняно з референтним стандартом на основі культурального фТМЧ. За даними оцінювання, чутливість становила від 84 до 100%, а специфічність – від 99 до 100%.

Рекомендації щодо впровадження

LPA другого ряду слід використовувати лише для тестування зразків пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ. Застосування LPA другого ряду не

виключає необхідності у проведенні звичайного культурального дослідження і ТМЧ. Незважаючи на високі показники специфічності при проведенні LPA другого ряду для виявлення резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, необхідним є проведення культурального дослідження та фТМЧ для повного виключення стійкості до цих класів лікарських засобів, а також до інших препаратів другого ряду. Нижче наведено рекомендації щодо впровадження.

- LPA другого ряду не може визначити резистентність до окремих лікарських засобів класу фторхінолонів. Мутації резистентності, виявлені за допомогою LPA другого ряду, значною мірою пов'язані з фенотипною стійкістю до офлоксацину та левофлоксацину. Проте кореляція цих мутацій з фенотипною резистентністю до моксифлоксацину та гатифлоксацину є невизначеною, а при включенні моксифлоксацину або гатифлоксацину до схеми лікування МЛС-ТБ краще враховувати результати фТМЧ.

- Мутації у деяких ділянках (наприклад, у ділянці промотору *eis*) можуть бути причиною виникнення більшої резистентності до одного лікарського засобу, ніж до інших препаратів цього самого класу. Наприклад, мутація *eis* C14T пов'язана з резистентністю до канаміцину у штамів зі Східної Європи.

- LPA другого ряду слід використовувати для прямого тестування зразків мокротиння, незалежно від того, чи є вони негативними або позитивними.

- LPA другого ряду призначені для виявлення ТБ і резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду у зразках мокротиння. Використання інших респіраторних зразків (наприклад, бронхоальвеолярного промивання чи шлункового аспірату) або позалегенових зразків (наприклад, зразків тканин, СМР чи інших рідин організму) оцінено недостатньо.

- ТМЧ на основі культурального дослідження та фТМЧ відіграє вирішальну роль при проведенні моніторингу щодо результатів лікування та виявлення додаткової резистентності до препаратів другого ряду.

- LPA другого ряду підходить для використання на рівні центральної або національної референс-лабораторії; також його можна використовувати на регіональному рівні за умови забезпечення відповідної інфраструктури (вимоги щодо наявності трьох окремих приміщень).

- Усі пацієнти, в яких виявлено захворювання за допомогою LPA другого ряду, повинні мати доступ до відповідного лікування та супутніх препаратів.

Коментар Робочої Групи:

У регіональних лабораторіях для тестування на ТБ інстальовано три системи для проведення LPA-діагностики, проте країна не планує далі закуповувати зазначене обладнання, адже використання цієї методики є складним та потребує додаткової спеціалізованої підготовки

лабораторних фахівців. Також у 2021 р. виникла проблема із закупівлею реагентів для LPA, з 2021 р. у країні 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)

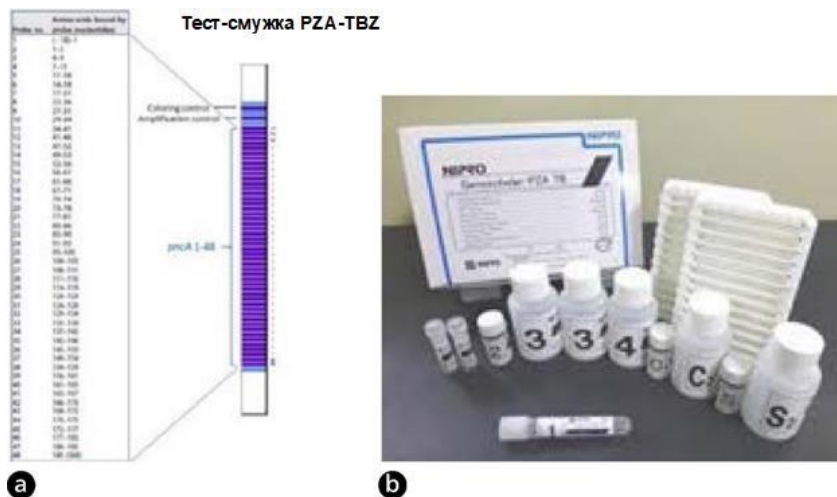
З точки зору підгруп, які слід враховувати для цієї рекомендації, не потрібно особливих міркувань (наприклад, щодо дітей, людей, ЛЖВ, та тих, хто має позалегеневий ТБ), оскільки тест рекомендовано для використання

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 *rncA* без переважних мутацій. Натомість мішенню тесту Genoscholar PZA-TB є фрагмент 700 спарених основ (bp), що охоплює весь ген *rncA* та промоторну ділянку до нуклеотиду –18 референс штаму H37Rv дикого типу.

Рисунок 2.10. Тест-смужка Nipro GenoScholar PZA-TB II (а) та вміст набору Nipro GenoScholar PZA-TB II



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

ДНК, отриману з культур, ампліфікують праймерами за допомогою ПЛР. Потім ампліфіковану ДНК гібридизують з комплементарними олігонуклеотидними зондами, які зв'язані на мембранній смужці. Потім додають стрептавідин, мічений лужною фосфатазою, для зв'язування з будь-якими гібридами, сформованими на попередньому кроці. Далі додається субстрат, і ферментативна реакція викликає появу фіолетових смуг, які візуально інтерпретуються. Відсутність зв'язування зонда дикого типу вказує на наявність мутації. Перша версія тесту містила 47 зондів, які охоплювали промотор *rncA* та відкриту рамку зчитування. Друга версія містила 48 зондів, три з яких (*rncA* 16, 17 та 35) представляють мовчазні мутації, відомі як генетичні маркери, не пов'язані з резистентністю до піразинаміду: Gly60Gly (зонд 16), Ser65Ser (зонд 17) та Thr142Thr (зонд 35).

Коментар Робочої Групи:

У регіональних лабораторіях ТБ для виявлення резистентності до піразинаміду використовують набір 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 таклініцистами.

У рамках Глобальній програмі контролю за ТБ ВООЗ ініціювала оновлення настанов та запровадила систематичний огляд використання ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для виявлення резистентності до піразинаміду у людей із ознаками та симптомами 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 прийняттого фенотипного тесту, або гТМЧ, проведеного за допомогою або цільового секвенування гена *rpcA*, або повногеномного секвенування. У разі використання гТМЧ усі зразки *rpcA* дикого типу визначалися як сприйнятливі, в той час як будь-який варіант у *rpcA* 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 *rpcA*, тихих мутацій *rpcA* та нейтральних мутацій як сприйнятливих, тоді як будь-який інший варіант у *rpcA* вважався резистентним.

Інструмент програмного забезпечення для розробки настанов GRADEpro використовувався для створення резюме таблиць результатів. Якість даних оцінювалась як висока (не знижена), середня (знижена на один рівень), низька (знижена на два рівні) або дуже низька (знижена більш ніж

на два рівні) на основі п'яти факторів: ризик похибок, опосередкованості, непослідовності, неточності та інших міркувань. Якість (достовірність) даних була знижена на один рівень, якщо було виявлена серйозна проблема, і на два рівні, коли була виявлена дуже серйозна проблема в будь-якому з факторів, що використовуються для оцінки якості даних.

Запитання PICO 1

Чи потрібно використовувати ТАНК високої складності зі зворотною гібридизацією в мокротинні для діагностики резистентності до піразинаміду у пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим легневим 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 основі фТМЧ та одне дослідження (21 учасник) на основі гТМЧ. Кількість досліджень та учасників були визнані недостатніми для висновку про точність діагностики ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації у мокротинні.

Запитання PICO 2

Чи потрібно використовувати ТАНК високої складності зі зворотною гібридизацією в ізолятах для діагностики резистентності до піразинаміду у пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим легневим ТБ, незалежно від резистентності до рифампіцину, у порівнянні з фТМЧ на основі культури?

Сім досліджень із загальною кількістю 964 учасників надали дані для оцінки цих ТАНК для виявлення резистентності до піразинаміду порівняно з референтним стандартом на основі фТМЧ.

Дослідження відзначаються похибками відбору, оскільки для них обирали ізоляти з широким діапазоном різних мутацій *rpsA*, 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 чутливості та низька щодо специфічності.

Загальна чутливість щодо резистентності до ізоніазиду у цих семи дослідженнях коливалась від 36% до 100%, а специфічність – від 96% до 100%. Об'єднана чутливість становила 81,2% (95% ДІ: 75,4-85,8%), а специфічність – 97,8% (95% ДІ: 96,5-98,6%).

Аналіз співвідношення «витрати/ефективність»

У цьому розділі дається відповідь на наступне додаткове питання:

Які порівняльні витрати, доступність та співвідношення «витрати/ефективність» щодо впровадження автоматизованих ТАНК зворотної гібридизації високої складності?

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

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

Не було виявлено жодних опублікованих досліджень, які б оцінювали витрати чи співвідношення «витрати/ефективність» з використанням комерційно доступного ТАНК високої складності на основі гібридизації (Genoscholar PZA-TB II, Nipro, Японія). Непрямі докази поступали з кількох джерел. Було виявлено чотири дослідження, що вивчали інші комерційно доступні LPA (Genotype MTBDR_{sl} та MTBDR_{plus}, Hain Lifescience).

Genoscholar PZA LPA був розроблений для використання з автоматизованим MultiBlot від компанії Nipro; проте нещодавні неопубліковані результати випробування¹⁸ 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)?

Прямої дані щодо загальної кількості необхідних ресурсів в опублікованих дослідженнях не знайдено. Вимоги до ресурсів включатимуть закупівлю тестових наборів (Genoscholar PZA LPA: 16 доларів США / лише витратні матеріали для тестового набору) та обладнання, яке доступне за 14 000 доларів США. Операційні витрати часто в кілька разів перевищують витрати на тестовий комплект (і залежатимуть від налаштувань), але зазвичай вони не враховуються. Компанія Nipro сподівається, що подальше зниження витрат на тестування може бути досягнуто, якщо продукт Genoscholar PZA-TB II пошириться по всьому світу.

Витрати на один тест для Genotype MTBDR_{sl} та MTBDR_{plus} коливалися від 23,46 до 108,70 доларів США (45–48), причому вищі витрати на один тест було виявлено в таких країнах, як Китай та Південно-Африканська Республіка, що значною мірою обумовлено вищою заробітною 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 роботи персоналу, накладні та операційні витрати, пов'язані з впровадженням Genoscholar PZA-TB II), не досліджувалися. Різниця у використанні ресурсів між Genoscholar PZA-TB II та існуючими підходами буде відрізнятися в залежності від умов з використанням різних фТМЧ та гТМЧ. Також, залежно від установи, буде проявлятися важлива різниця у витратах на час персоналу та операційних витратах (наприклад, обсяг тестування).

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

Жодних досліджень співвідношення «витрати/ефективність» використання Genoscholar PZA-TB II виявлено не було. Екстраполяція даних щодо співвідношення «витрати/ефективність» з інших лінійних зонд-аналізів не рекомендується через відмінності в точності діагностики, поширеність резистентності, та каскадах лікування і тестування.

Перспективи тестування

У цьому розділі даються відповіді на наступні запитання про погляди та перспективи, представлені ключовими інформаторами, на використання ТАНК високої складності на основі зворотної гібридизації:

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

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 ЛРА на зразках, мазок яких виявився негативним. Якщо перед початком ЛРА 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 ЛРА на піразинамід становлять потреби у значній підготовці персоналу та лабораторній інфраструктурі, необхідній 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 охорони здоров'я; 2021.

8. Consolidated guidelines on HIV testing services: 2019. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

9. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

10. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254820>, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

11. Resolution WHA61.17. Health of migrants. Джерело: Sixty-first World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2008. Resolutions and decisions; annexes. Geneva: World Health Organization; 2008 (<https://www.who.int/migrants/publications/A61-17.pdf>, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).

12. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health.* 2001;91:1776–82. doi:10.2105/ajph.91.11.1776.

13. Marks GB, Nguyen N V, Nguyen PTB, Nguyen TA, Nguyen HB, Tran KH, et al. Community-wide screening for tuberculosis in a high-prevalence setting. *N Engl J Med.* 2019;381:1347–57. doi:10.1056/NEJMoa1902129.

14. Liu K, Peng Y, Zhou Q, Cheng J, Yu H, Tang L, et al. Assessment of active tuberculosis findings in the eastern area of China: a 3-year sequential screening study. *Int J Infect Dis.* 2019;88:34–40. doi:10.1016/j.ijid.2019.07.029.

15. Ayles H, Muyoyeta M, Du Toit E, Schaap A, Floyd S, Simwinga M, et al. Effect of household and community interventions on the burden of tuberculosis in southern Africa: The ZAMSTAR community-randomised trial. *Lancet.* 2013;382:1183-94. doi:10.1016/s0140-6736(13)61131-9.

16. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva: World Health Organization; 2008

- (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43943>, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
17. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JD. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *Am J Public Health*. 2011;101:654–62. doi:10.2105/ajph.2010.199505.
 18. Connolly MA, Gayer M, Ottmani S, editors. Tuberculosis care and control in refugee and displaced populations: an interagency field manual, second edition Geneva: World Health Organization; 2007 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43661>, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
 19. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44472>, дата перегляду: 19 лютого 2021 р.).
 20. Консолідовані настанови ВООЗ із 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/](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, Hesselning 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, Ekblom 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 КПФД 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 (2HRMZ/2HRM) (*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

3.1.1. Рекомендація

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

Примітки

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

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

С: ВООЗ рекомендує проводити дослідження медикаментозної резистентності (або епіднадгляд) 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 отримують 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-місячними схемами рифампіцину в 7 країнах в модульованні 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 пацієнтів. 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 епіднадгляд) в кожній країні мають важливе значення для моніторингу впливу цієї схеми та загальної програми лікування.

3.1.2. 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 наглядом 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 різняться 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.

3.1.3. 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 набуті 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 набуті 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 обмежених 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 щоденне 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 дослідження	X (1 зразок – для випадків МБТ(+) молекулярно-генетичним методом)	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 (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)	Х до АМБП першого ряду; до АМБП другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ	Х до АМБП першого та другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ			
ТМЧ (молекулярно-генетичні методи)	Х до АМБП першого ряду; до АМБП другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ	Х до АМБП першого та другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ			
Молекулярно-генетичні методи	Х	(Х) Для М (+), 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)					

3.1.4. Рекомендація.

Для лікування пацієнтів із чутливим до АМБП ТБ рекомендується використовувати КПФД 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 КПФД у формі таблеток не поступаються їй так само ефективні як окремі лікарські форми з погляду невдачі лікування, смерті, прихильності до лікування та побічних реакцій. Під час лікування за допомогою КПФД 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 КПФД. Деяко вища частота рецидивів захворювання та набутої медикаментозної резистентності серед пацієнтів, які отримували КПФД, в порівнянні з пацієнтами, які отримували окремі

лікарські форми, не була статистично значущою.

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

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

КПФД 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. КПФД 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 на АМБП, коли є необхідність у введенні препаратів у вигляді окремих лікарських форм.

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

Міркування щодо підгруп

Зменшення кількості таблеток, що приймаються, в результаті використання КПФД, 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 КПФД вже поширене.

Моніторинг та оцінювання

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

3.1.5. 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 продовження. Найменше зниження частоти невдачі лікування в 1-місячній групі продовження 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

3.2.1. Рекомендація.

Пацієнти віком 12 років і старше з чутливим ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду⁸ (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 проводилися різні клінічні випробування та інші дослідження, спрямовані на оцінювання того, чи можна скоротити лікування, щоб воно водночас залишалось 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 безпеку 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 (R), моксифлоксацину (M) та піразинаміду (Z), за якими йшли дев'ять тижнів щоденного прийому ізоніазиду, рифапентину та моксифлоксацину (2HRMZ/2HRM). 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. Часткавилікуваних 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 частцівилікуваних 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 лікуванні (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 2НРМЗ/2НРМ 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/м²) 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/мм³. 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/мм³. 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 позалегенового ТБ (такими як ТБ менінгіт, дисемінований ТБ, ТБ кісток і суглобів, абдомінальний ТБ);

- ЛЖВ, з рівнем CD4 менш ніж 100 клітин/мм³ (Примітка: до дослідження не включалися ЛЖВ, якщо кількість CD4 у них було меншою за 100 клітин/мм³; 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 мг¹ може знизити кількість таблеток, що приймаються, й полегшити застосування цієї нової схеми, доки не стануть доступні КПФД 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 01.01.2023 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>).

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 здійсненим.

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.

3.3.1. 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).

3.3.2. 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 тяжкими 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/мм³ (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

3.4.1. 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, помірної якості доказових даних*).
- У пацієнтів із ТБ перикардитом може бути використана початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами (*Умовна рекомендація, дуже низької якості 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 проведене 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 дослідженнях, розглянутих в огляді, не вивчали ВІЛ та смертність.

Група ГРН визнала, що користь від запобігання констриктивному перикардиту переважає 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 спостерігалось 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-HTML-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 4. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ МОДУЛЮ 4 ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ ВООЗ: ЛІКУВАННЯ. ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКО-СТІЙКОГО ТБ (оновлення 2022))

4.1. 6-місячна схема лікування МЛС/Риф ТБ бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом та моксифлоксацином (ВРаLM) (НОВА)

Рекомендація

ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину (ВРаLM), а не 9-місячну чи тривалішу (18-місячний) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

Примітки

1. Тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів настійно рекомендується людям з МЛС/Риф ТБ, і хоча воно не повинно затримувати початок ВРаLM, результати тесту повинні визначати рішення про те, чи можна зберегти моксифлоксацин або виключити його зі схеми – у разі документально підтвердженої резистентності до фторхінолонів буде розпочато або продовжено терапію ВРаL без моксифлоксацину.
2. Ця рекомендація застосовується до:
 - a) людей з МЛС/Риф ТБ або з МЛС/Риф ТБ та резистентністю до фторхінолонів (пре-ШЛС ТБ);
 - b) людей з підтвердженим ТБ легень та всіма формами позалегенового ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового та дисемінованого (міліарного) ТБ¹;
 - c) дорослих і підлітків віком 14 років і старше;
 - d) усіх людей, незалежно від ВІЛ-статусу;
 - e) пацієнтів з попереднім прийомом бедаквіліну, лінезоліду, претоманіду або деламаніду менш ніж 1 місяць. При тривалості впливу понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати ці схеми, якщо виключена резистентність до конкретних лікарських засобів за такого впливу.
3. Ця рекомендація не поширюється на вагітних і годуючих жінок через обмежені дані про безпеку претоманіду².
4. Рекомендована доза лінезоліду становить 600 мг один раз на добу як для ВРаLM, так і для

¹ Див. міркування щодо підгруп

² Дані щодо застосування претоманіду вагітними жінками обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив на розвиток ембріона та плода

ВРaL³.

Обґрунтування

Обґрунтування цієї рекомендації ґрунтується на доказах та міркуваннях, докладно описаних у наступних двох підрозділах. Якщо коротко, то дані РКВ (стадія 2 ТВ-PRACTECAL, відповідає дослідженню фази 3) показали набагато вищі показники успіху лікування в разі використання схеми ВРaLM (89%) тривалістю 6 місяців у порівнянні з поточними схемами СЛ (52%). а також нижчі рівні невдачі лікування, смерті та втрати зв'язку для подальшого спостереження. Дані двох досліджень (ТВ-PRACTECAL та ZeNix) свідчать про меншу кількість побічних явищ при прийомі лінезоліду у дозі 600 мг зі збереженням високої ефективності. Було вирішено, що впровадження цієї схеми, імовірно, здійсненне та прийнятне, а економічна ефективність і рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, покращилися. Порівняння груп пацієнтів, які отримують цю схему, з тими, хто отримує рекомендовані схеми тривалістю 9 місяців або довше, свідчить на користь 6-місячної схеми ВРaLM, припускаючи, що вона є схемою вибору для відповідних груп пацієнтів.

4.1.1 Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних, зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних, а також зведення інших доказових даних, розглянутих у ході розроблення рекомендації. Додаткові відомості про доказові дані наявні у вебдодатках, які містять зведені таблиці доказових даних GRADE (BOO3 вебдодаток 3) та таблиці доказів для ухвалення рішень GRADE (BOO3 вебдодаток 4).

Запитання PICO

Рекомендація у цьому розділі є результатом оцінювання запитань PICO, наведених нижче. Через те, що використовувалися різні групи втручання та групи порівняння, запитання PICO 3, 5 та 6 були поділені на кілька підзапитань PICO (подробіці наведені в тексті та таблиці 1.3).

Запитання PICO 3-2022 (МЛС/Риф ТБ, 2022 р.): Чи потрібно використовувати схеми ВРaL з нижчим впливом лінезоліду (доза або тривалість) замість вихідної схеми ВРaL у пацієнтів, яким показано схему ВРaL?

³ Додаткові відомості про дозування лінезоліду та можливе зниження дози наведено в розділі «Міркування щодо впровадження».

Запитання PICO 4-2022 (МЛС/Риф ТБ, 2022 р.): Чи потрібно використовувати 6-місячну схему з використанням бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду в пацієнтів з пре-ШЛС ТБ легень (МЛС/Риф ТБ із резистентністю до фторхінолонів)?

Запитання PICO 5-2022 (МЛС/Риф ТБ, 2022 р.): Чи потрібно використовувати 6-місячну схему з використанням бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ легень і без резистентності до фторхінолонів?

Запитання PICO 6-2022 (МЛС/Риф ТБ, 2022 р.): Чи потрібно використовувати 6-місячну схему з використанням бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (BPaLM) або клофазіміну в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ легень (з резистентністю до фторхінолонів або без неї)?

Розглянуті дані та дослідження.

Розгляд цієї групи запитань PICO на засіданні ГРН, скликаному ВООЗ у лютому-березні 2022 р., ґрунтувалося на нових доказових даних, наданих MSF за результатами клінічного випробування TB-PRACTECAL та TB Alliance за результатами клінічного випробування ZeNix. Для кількох оцінювань з цього запитання PICO використовували дані з набору даних ВООЗ щодо окремих пацієнтів (ІДП) 2021 року. Учасники, включені в ці два випробування, були набрані відповідно до суворих критеріїв включення та невключення; було багато спільних таких критеріїв та мало помітних відмінностей. Основні критерії, використані в цих випробуваннях, представлені у таблиці 1.1. Повний список критеріїв невключення див. у додатку 2 та опублікованих протоколах випробувань⁴.

Таблиця 1.1. Короткий виклад основних критеріїв включення та невключення: Випробування TB-PRACTECAL та ZeNix; повні списки див. у додатку 2

	TB-PRACTECAL	ZeNix (22)
Критерії включення	<ul style="list-style-type: none">• Вік 15 років та старше• Підтверджений ТБ та Риф ТБ• Незалежно від ВІЛ-статусу	<ul style="list-style-type: none">• Вік 14 років та старше• Підтверджений МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ• Незалежно від ВІЛ-статусу

⁴ Доступно за посиланням <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.

- Відома резистентність до Bdq, P, Dlm чи Lzd
- Попередній прийом Bdq, P, Dlm чи Lzd більше ніж за 1 місяць
- Вагітні або годуючі груддю
- Ферменти печінки в 3 рази вищі за верхню межу норми
- QTcF >450 мс та інші чинники ризику подовження інтервалу QT (крім віку та статі) або інші чинники ризику шлуночкової тахікардії типу «пірует»
- Захворювання серця синкопальні епізоди, виражені симптоматичні або безсимптомні аритмії в анамнезі (за винятком синусової аритмії)
- Агональний стан
- Прийом будь-яких лікарських засобів, протипоказаних до застосування разом із досліджуваними препаратами
- Будь-який вихідний результат лабораторних аналізів, що відповідає 4-му ступеню токсичності.
- Туберкульозний менінгоенцефаліт, абсцеси головного мозку, остеомієліт чи артрит.
- Документально підтверджена резистентність до Bdq, P, Dlm чи Lzd
- Понад 2 тижні прийому Bdq, Dlm або Lzd
- Вагітність
- Ферменти печінки в 3 рази вищі за верхню межу норми
- ІМТ <17
- Інтервал QTcF на ЕКГ >500 мс, вроджене подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія типу «пірует» чи брадіаритмія в анамнезі
- Бал за шкалою Карновського <60
- Периферична нейропатія 3–4 ступеня
- Очікується, що термін життя не перевищить 6 місяців.
- Неконтрольований цукровий діабет або кардіоміопатія, позалегеневий ТБ, що потребує тривалого лікування, рак, який може вплинути на виживаність.
- Зловживання алкоголем чи забороненими наркотиками
- Кількість клітин CD4+ <100
- Використання зидовудину, ставудину або диданозину, використання інгібіторів MAO

Bdq — бедаквілін; ІМТ — індекс маси тіла; Dlm — деламанід; ЕКГ — електрокардіограма; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; Lzd — лінезолід; MAO — моноаміноксидаза; МЛС/Риф ТБ — мультирезистентний або рифампіцин-резистентний ТБ; Р — рифапентин; QTcF — інтервал QT, скоригований за Фредеріція, Риф ТБ — рифампіцин-резистентний ТБ; ТБ — рифампіцин-резистентний ТБ туберкульоз; ШЛС ТБ — ТБ з розширеною резистентністю.

ТВ-ПРАСТЕСАЛ

ТВ-ПРАСТЕСАЛ – це багатоцентрове, відкрите, багатогрупове, рандомізоване, контрольоване, багатоетапне дослідження фази 2–3, в якому оцінювалися короткі схеми лікування, що містять бедаквілін та претоманід у комбінації з наявними та перепрофільованими протитуберкульозними препаратами (наприклад, лінезолідом) для лікування МЛС/Риф ТБ легень з мікробіологічно підтвердженим діагнозом⁵.

Дослідження було поділено на два етапи з плавним переходом між етапами, що означає, що набір до групи припинявся лише після того, як рішення було ухвалено після аналізу даних первинної кінцевої точки на етапі 1. На першому етапі, еквівалентному випробуванню безпеки та попередньої ефективності фази 2В, пацієнтам випадковим чином призначали одну з чотирьох схем, стратифікованих за дослідницькими центрами. Досліджувані схеми включали пероральний прийом бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду. Дві схеми також включали моксифлоксацин (група 1) та клофазимін

⁵ Протокол випробувань доступний за адресою <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-06331-8>

(група 2). Головною метою 1 етапу був вибір схеми для оцінювання на етапі 2 на підставі 8-тижневих кінцевих точок безпеки та ефективності. Групи досліджуваного лікування, які не відповідали заздалегідь визначеним критеріям безпеки та ефективності, не розглядалися для подальшого оцінювання.

Другий етап дослідження був еквівалентний дослідженню безпеки та ефективності фази 3 найперспективнішої схеми. Як і передбачалося в протоколі дослідження, схему оцінювали на безпеку та ефективність у порівнянні з групою СЛ за 72 тижні після рандомізації. Етап 2 дослідження включав групу втручання ВРaLM в порівнянні зі схваленим на національному рівні СЛ, відповідно до рекомендацій ВООЗ з лікування МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ на момент проведення дослідження (включаючи 9-12-місячну схему, що містить ін'єкційні препарати; 18-24-місячну схему, рекомендовану ВООЗ [до 2019 р.]; 9-12-місячну цілковито пероральну схему; 18-20-місячну цілковито пероральну схему). У дослідження ТБ-PRACTECAL було припинено набір пацієнтів незабаром після того, як його незалежні дані з безпеки та моніторингу показали, що схема ВРaLM ефективніша за СЛ, оскільки вважалося, що додаткові дані навряд чи змінять результати дослідження. Це випробування був розроблено для порівняння досліджуваних схем одну з іншою.

Щоб відповідати критеріям, пацієнти мали бути віком 15 років і старші і мати бактеріологічно (молекулярно або фенотипічно) підтверджений ТБ та резистентність принаймні до рифампіцину за допомогою молекулярного або фенотипічного тесту медикаментозної чутливості. Первинним результатом ефективності була комбінована кінцева точка несприятливих наслідків (невдача лікування, смерть, припинення лікування, рецидив чи втрата зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження) за 72 тижні після рандомізації. Відповідні вторинні результати ефективності охоплювали конверсію посіву за 12 та 24 тижні, несприятливі результати за 24 тижні після рандомізації, несприятливі результати за 108 тижнів після рандомізації, середній час до конверсії посіву та рецидив до 48 тижня у групах досліджуваного лікування. Учасники були рандомізовані в співвідношенні 1 :1:1:1 або в групу СЛ, або в одну з трьох груп втручання:

- Група 1: 24 тижні В-Ра-Lzd-Mfx (ВРaLM);
- Група 2: 24 тижні В-Ра-Lzd-Cfz (ВРaLC); і
- Група 3: 24 тижні В-Ра-Lzd (ВРaL).

У всіх групах втручання лінезолід призначали в дозі 600 мг/добу протягом 16 тижнів, потім в дозі 300 мг/добу протягом 8 тижнів, що залишилися (або менше при помірній переносності). Бедаквілін

призначали в дозі 400 мг один раз на добу протягом 2 тижнів, потім по 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів. Моніторинг безпеки для більшості учасників охоплював кілька електрокардіограм (ЕКГ) на початку дослідження, потім щотижня до тижня 8, кожні 4 тижні до тижня 24 і потім кожні 8 тижнів після цього. Мікробіологічний моніторинг охоплював мікроскопію і посів мазка на вихідному рівні та на 7-й день, потім кожні 4 тижні до тижня 24 та кожні 8 тижнів після цього.

ZeNix

ZeNix — це частково сліпе рандомізоване дослідження фази 3, в якому оцінювали безпеку та ефективність різних доз та тривалості лікування лінезолідом у комбінації з бедаквіліном та претоманідом в осіб з МЛС/Риф ТБ легень та додатковою резистентністю до фторхінолонів (з або без резистентності до ін'єкційних препаратів) або МЛС/Риф ТБ з непереносністю лікування або МЛС/Риф ТБ, що не відповідає на лікування. Щоб відповідати критеріям, пацієнти мали бути віком 14 років і старші, завважки не менше ніж 35 кг, мали документально підтверджений результат аналізу на ВІЛ та бактеріологічно підтверджений позитивний результат посіву мокротиння на ШЛС ТБ (визначення до 2021 р.) або бактеріологічно підтверджений МЛС/Риф ТБ, але мати непереносність лікування МЛС/Риф ТБ чи відсутність відповіді на попереднє лікування МЛС/Риф ТБ. Первинним результатом дослідження була частота бактеріологічної невдачі або рецидиву чи клінічної невдачі при подальшому спостереженні до тижня 26 після закінчення лікування. Вторинні результати охоплювали частоту бактеріологічної невдачі або рецидиву чи клінічної невдачі при подальшому спостереженні до тижня 78 після закінчення лікування. Учасники отримали 26 тижнів лікування за допомогою схеми ВРaL. У кожній з чотирьох груп доза та тривалість прийому лінезоліду була змінною: 1 200 мг 26 тижнів, 1 200 мг 9 тижнів, 600 мг 26 тижнів або 600 мг 9 тижнів. Бедаквілін призначали в дозі 200 мг один раз на добу протягом 8 тижнів, потім по 100 мг один раз на добу протягом 18 тижнів. Цей графік дозування не за показанням підтверджується фармакокінетичним моделюванням для альтернативної схеми дозування бедаквіліну, яка забезпечує порівнянний вплив та була розроблена для підтримки прихильності та полегшення проведення лікування (всі лікарські засоби щодня протягом усієї схеми) (23). Моніторинг безпеки охоплював заплановані лабораторні аналізи, ЕКГ, оцінювання показників життєво важливих функцій та інші медичні обстеження (24). Мікробіологічний моніторинг охоплював мікроскопію мазка, молекулярний аналіз та посів на рідке поживне середовище на початку дослідження та посів на рідке поживне середовище при всіх

візитах пацієнтів після цього (24).

Таблиця 1.2. Дозування, введення лікування та переносність модифікацій лікування, пов'язаних з токсичними ефектами

TB-PRACTECAL	ZeNix (лінезолід 600 мг/26-тижнева група)
24 тижні	26 тижнів з можливістю продовження до 39 тижнів
Бедаквілін (B) 400 мг один раз на добу протягом перших 2 тижнів лікування, потім по 200 мг 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів (за показанням)	Бедаквілін (B) 200 мг один раз на добу протягом перших 8 тижнів лікування, потім по 100 мг один раз на добу протягом 18 тижнів (не за показанням)
Претоманід (Pa) 200 мг один раз на добу протягом 24 тижнів	Претоманід (Pa) 200 мг один раз на добу протягом 26 тижнів
Лінезолід (L) 600 мг/добу протягом 16 тижнів, потім 300 мг/добу протягом 8 тижнів, що залишилися.	Лінезолід (L) 600 мг/добу протягом 26 тижнів (можна зменшити до 300 мг)
Терапія вводиться 7 днів на тиждень під безпосереднім наглядом чи відеонаглядом.	Терапія вводиться 7 днів на тиждень. Прихильність до терапії контролювали шляхом безпосереднього нагляду чи перевірки карток прийому лікарських засобів під час візитів до центру.
Максимально допустимі 2 тижні перерви у лікуванні	Максимально допустима загальна кількість перерв у лікуванні – 5 тижнів (при тривалості лікування 26 тижнів) та 8 тижнів (при тривалості лікування 39 тижнів). Усі перерви в лікуванні понад 7 днів поспіль мають бути компенсовані внаслідок збільшення тривалості лікування. Мінімальні сумарні дози лінезоліду, що приймаються, - не менше 9 тижнів.

Вставка 2. Підхід до дозування бедаквіліну в дослідженні ZeNix

У фармакокінетичному дослідженні моделювання оцінювалася можливість розроблення схеми дозування бедаквіліну, яка б дозволяла приймати його щодня, зберігаючи при цьому рівні впливу лікарського засобу згідно з показаною схемою дозування. Основні результати моделювання (23) запропонованої схеми в дослідження ZeNix для бедаквіліну, що призначається по 200 мг щодня протягом 8 тижнів з наступним прийомом 100 мг щодня протягом додаткових 16 тижнів, були такими:

➤ Очікувалося, що вплив (C_{max}, середня або мінімальна)

запропонованої схеми дозування не перевищить вплив, пов'язаний з показаною схемою, на день 14 наприкінці застосування добової дози 400 мг. При використанні показаної схеми максимальний вплив спостерігали на день 14 наприкінці застосування навантажувальної добової дози 400 мг.

- Середньодобовий вплив при запропонованій схемі дозування протягом 6 місяців перебував в межах (або значуще не відрізнявся) діапазону впливу протягом 6 місяців для показаної схеми дозування.
- Кумулятивний вплив з погляду площі під кривою концентрація/час (AUC) подібний для запропонованої схеми дозування та показаної схеми.

ШД ВООЗ 2021 р.

У 2021 р. ВООЗ опублікувала публічний заклик до збирання даних для використання як групи порівняння (СЛ), з якою можна порівнювати 6–9-місячні схеми лікування. Ці когорти отримували лікування бедаквіліном і лінезолідом відповідно до настанови ВООЗ щодо ЛС ТБ від 2020 р. протягом 6–24 місяців. Не було включено пацієнтів, які отримували ін'єкційні антибіотики.

Включені набори даних охоплювали осіб, які використовують один із таких схем:

- 6–12-місячні пероральні схеми з використанням щонайменше бедаквіліну та лінезоліду; або
- рекомендована ВООЗ (2019 р.) 9–12-місячна цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, у комбінації, така як 4–6 Bdq(6m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5m Lfx/Mfx-Cfz- Z-E; або
- рекомендована ВООЗ (2018 р.) цілковито пероральна схема тривалістю ≥ 18 місяців, що містить щонайменше бедаквілін та лінезолід.

Окремі набори даних, включені до цієї когорти, докладно описані в плані статистичного аналізу (ВООЗ вебдодаток 6). Щоб відповідати критеріям включення в групу короткої схеми порівняння (цільовий період 9-12 місяців на момент початку лікування), пацієнти повинні задовольнити кожну з таких умов:

- попередня тривалість лікування не перевищувала 12 місяців;
- приймали шість та більше препаратів під час лікування, зокрема бедаквілін; і
- якщо результатом є «вилікування» або «лікування завершено», тривалість лікування становила 8,5 місяців або більше.

Щоб відповідати критеріям включення в групу довшої схеми

порівняння (цільовий період 18–24 місяці), пацієнти повинні задовольнити кожну з таких умов:

- класифікуватися в наборі даних як такі, що отримали тривалішу схему (якщо зазначено);
- попередня тривалість лікування не перевищувала 24 місяці;
- приймали чотири або більше препаратів (незалежно від медикаментозної чутливості, тобто незалежно від їхньої ефективності), зокрема бедаквілін; і
- якщо результатом є «вилікування» або «лікування завершено», тривалість лікування становила 17,5 місяця або більше.

Методи, використані для аналізу та синтезу даних.

Було проведено описовий аналіз вихідних показників учасників всіх включених досліджень; характеристики включали демографію, результати діагностичних досліджень, схеми лікування та результати лікування.

Порівняльний аналіз проводився в межах окремих досліджень і між декількома дослідженнями:

- У межах порівнянь досліджень – для досліджень, у яких використовується як короткострокова схема (тривалістю 6 місяців), так і відповідний препарат порівняння, було проведено попарні порівняння між кожною із короткострокових схем і препаратом порівняння. Для включених РКВ (наприклад, дослідження ТВ-PRACTECAL та дослідження NExT) також розраховувався та повідомлявся первинний результат заздалегідь заданого аналізу.
- Попарні порівняння між дослідженнями — Порівняння з кожного запитання PICO проводилися шляхом порівняння результатів серед когорт, у яких учасники отримували або схему втручання, або схему порівняння, що відповідає цьому питанню.

Статистичні моделі.

Для порівняння між набором даних або когортами результати були представлені як нескориговані та скориговані відношення ризиків (ВР). Скориговані відношення ризиків (сВР) були розраховані з використанням логарифмічно-біноміальної узагальненої лінійної регресії (біноміальний розподіл помилок з функцією логіт-зв'язку). Заздалегідь зазначені потенційні спотворюючі чинники були скориговані для використання вагового коефіцієнта схильності зворотної ймовірності. При використанні логарифмічної моделі проблем з концергенцією не виникало. Коли частота результатів була близька до межі, сВР не розраховувалося й зазначалося нескориговане ВР. Для результатів, у яких кількість результатів дорівнювала нулю, розраховувалося нескоригована різниця ризиків

(PP). Для нескоригованих PP або BP 95% були розраховані довірчі інтервали (ДІ) з використанням методу оцінки. Вибір коваріатів для розрахунку показників схильності ґрунтувався на наявності даних та клінічних знаннях. Коваріати, що розглядаються для включення в аналіз показників схильності, охоплювали вік, стать, вихідний результат мазка, ВІЛ-статус (включаючи статус АРТ), попереднє лікування (зокрема, чи була попередня інфекція хіміорезистентною), індекс маси тіла (ІМТ), статус куріння, діагноз діабету, кавітація на вихідному рівні, наявність двобічного захворювання та резистентність до фторхінолонів. Для розрахунку сВР використовувалося метод множинних підстановок за допомогою ланцюгових рівнянь з використанням підходу оцінки схильності «всередині» для обліку відсутніх даних у потенційних спотворюючих чинниках, коли частка пропущених значень для спотворюючого чинника становила менш ніж 45%.

Терміни подальшого спостереження для порівнянь між схемами.

Аналізи для цих доказів об'єднують результати когорт з різним часом подальшого спостереження після початку лікування. Існували відмінності в часі подальшого спостереження між когортами (від 5,5 місяця до 24 місяців) та всередині окремих когорт (наприклад, набір даних ІДП ВООЗ 2021 об'єднував кілька когорт з різним терміном подальшого спостереження). Термін подальшого спостереження був поділений на час між початком лікування та його завершенням та період від завершення лікування до закінчення спостереження. Для коротших схем особливо важливим є подальше спостереження після лікування, оскільки вища частота рецидивів може бути наслідком коротших курсів лікування, під час яких не повністю усувають *M. tuberculosis*. Там, де це можливо, було важливо, щоб термін подальшого спостереження між двома групами в порівнянні був еквівалентним, щоб учасники мали однакову ймовірність смерті або рецидиву. У цих аналізах час подальшого спостереження вимірювався від дати початку лікування, а не після дати завершення лікування, щоб мінімізувати вплив відмінностей у загальному часі подальшого спостереження.

Принципи обліку періодів подальшого спостереження були такими:

- За можливості здійснювати подальше спостереження за учасниками групи втручання та контрольної групи протягом однакового загального часу, щоб ймовірність несприятливих наслідків (наприклад, смерті) була однаковою в обидвох групах.
- Обмежити подальше спостереження до 24 місяців після початку лікування у всіх когортах. Не було аналізів, у яких і когорта втручання, і когорта порівняння мали можливість подальшого спостереження понад 24 місяці. Доказові дані, накопичені в ході

досліджень з лікування ТБ, показують, що висока частка рецидивів, ймовірно, виникає протягом 12 і навіть 6 місяців після припинення лікування (25).

- Обрати первинний аналіз, який оптимізує кількість учасників, включених в обидві групи. Для коротших (6-9 місяців) схем порівняння включався термін подальшого спостереження, щоб можна було зафіксувати рецидив.

Там, де це було можливо, було проведено додатковий аналіз чутливості з метою оцінки впливу терміну подальшого спостереження на результати лікування.

Резюме доказових даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних

Доказові дані щодо нових схем для інформування запитань PICO були отримані внаслідок двох клітинних випробувань. Вони включали інформацію про 419 з 423 учасників, включених до чотирьох груп дослідження TB-PRACTECAL, і про 172 з 181 учасників, включених до чотирьох груп дослідження ZeNix⁶.

Дані пацієнтів у відповідних групах цих досліджень використовувалися в кожному з порівнянь, що призвело до формування висновків та остаточних рекомендацій щодо використання схеми ВРaLM/ВРaL. Попри те що дослідження TB-PRACTECAL не було призначеним для порівняння досліджуваних схем одна з іншою та з СЛ було проведено порівняння різних груп дослідження з групою ВРaLM (Підпитання PICO 6.2–6.6), щоб допомогти ГРН в ухваленні остаточних рішень.

Підпитання PICO 3.2

Групу ВРaL 1200-9 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 1200 мг/добу протягом 9 тижнів) порівнювали з групою ВРaL 1200-26 (де лінезолід застосовувався у дозі 1200 мг/добу протягом 26 тижнів) в однаковій групі пацієнтів з МЛС/Риф ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ (з резистентністю до фторхінолонів або без неї), які отримували ВРaL з лінезолідом 1200–9 (n=43), у порівнянні з учасниками з такими ж формами резистентності, які отримували ВРaL з лінезолідом 1200–26 (n=44), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (93% проти 98%); тобто відносне зменшення на 5% (ВР=0,95, 95% ДІ: від 0,87 до 1,05);
- вищий рівень невдачі лікування та рецидивів (4,7% проти 2,3%); тобто дворазове відносне збільшення (ВР=2,1, 95% ДІ: від 0,19

⁶ Кілька учасників виключені з кожного набору даних через непідтверджену резистентність до рифампіцину.

до 22);

- вищий рівень смертності (2,3% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 2% (RR=0,02, 95% ДІ: від -0,06 до 0,12);
- однакові рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (0% проти 0%); тобто 0% абсолютна різниця (RR=0,00, 95% ДІ: від -0,08 до 0,08);
- нижчий рівень побічних явищ (16% проти 18%); тобто відносне зменшення на 10% (RR=0,90, 95% ДІ: від 0,36 до 2,3); і
- однакові рівні посилення хіміорезистентності (0% проти 0%); тобто абсолютна різниця 0% (RR=0,00, 95% ДІ: від -0,08 до 0,08).

Група ГРН оцінила переваги схеми ВРАL з лінезолідом 1200-9 як невеликі, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з ВРАL з лінезолідом 1200-26. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРАL при застосуванні лінезоліду 1200-26.

Висновок

В межах схеми ВРАL у дорослих з МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ пропонується використовувати 26-тижневу схему 1200 мг, а не 9-тижневу схему 1200 мг лінезоліду.

Підпитання RICO 3.3

Групу ВРАL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг на добу протягом 26 тижнів) порівнювали з групою ВРАL 1200-26 (де лінезолід застосовувався в дозі 1200 мг на добу протягом 26 тижнів) в однаковій групі пацієнтів з МЛС/Риф ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ (з резистентністю до фторхінолонів або без неї), які отримували ВРАL з лінезолідом 600–26 (n=43), у порівнянні з учасниками з такими ж формами резистентності, які отримували ВРАL з лінезолідом 1200–26 (n=44), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 98%); тобто відносне збільшення на 2% (RR=1,02, 95% ДІ: від 0,98 до 1,07);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 2,3%); тобто абсолютне зменшення на 2% (RD=-0,02, 95% ДІ: від -0,12 до 0,06);
- нижчі рівні побічних явищ 3-5 ступеня (14% проти 18,6%); тобто відносне зменшення на 23% (RR=0,77, 95% ДІ: від 0,29 до 2,03); і
- однакові рівні смертності (0% проти 0%), втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (0% проти 0%) чи

посилення хіміорезистентності (0% проти 0%).

Група ГРН оцінила переваги ВРaL з лінезолідом 600-26 як помірні, а несприятливі ефекти як незначні в порівнянні з ВРaL з лінезолідом 1200-26. Вірогідність доказових даних була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaL при застосуванні лінезоліду 600-26.

Висновок

В межах схеми ВРaL у дорослих з МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ пропонується використовувати 26-тижневу схему 600 мг, а не 26-тижневу схему 1200 мг лінезоліду.

Підпитання RICO 3.4

Групу ВРaL 600-9 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг на добу протягом 9 тижнів) порівнювали з групою ВРaL 1200-26 (де лінезолід застосовувався в дозі 1200 мг на добу протягом 26 тижнів) в однаковій групі пацієнтів з МЛС/Риф ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ (з резистентністю до фторхінолонів або без неї), які отримували ВРaL з лінезолідом 600–9 (n=42), у порівнянні з учасниками з такими ж формами резистентності, які отримували ВРaL з лінезолідом 1200–26 (n=44), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (93% проти 98%); тобто відносне зменшення на 5% (BP=0,95, 95% ДІ: від 0,86 до 1,05);
- вищий рівень невдачі лікування та рецидивів (4,8% проти 2,3%); тобто дворазове збільшення (BP=2,10, 95% ДІ: від 0,20 до 22,26);
- вищі рівні втрати зв'язку для подальшого спостереження (2,4% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 2% (RD=0,02, 95% ДІ: від -0,06 до 0,12);
- нижчі рівні побічних явищ 3-5 ступеня (14,3% проти 18,2%); тобто відносне зменшення на 21% (BP=0,79, 95% ДІ: від 0,30 до 2,07);
- однакові рівні смертності (0% проти 0%) чи посилення хіміорезистентності (0% проти 0%).

Група ГРН оцінила переваги схеми ВРaL з лінезолідом 600-9 як невеликі, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з ВРaL з лінезолідом 1200-26. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaL при застосуванні лінезоліду 1200-26.

Висновок

В межах схеми ВРaL у дорослих з МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ пропонується використовувати 26-тижневу схему 1200 мг, а не 9-тижневу схему 600 мг лінезоліду.

РІСО 3 – Проміжний підсумковий висновок

Оцінювання запитання РІСО 3 дозволило ухвалити рішення про оптимальне дозування та тривалість прийому лінезоліду в межах схеми ВРaLM/ВРaL, а також звузило подальші порівняння з схемою втручання з цією конкретною дозою та тривалістю прийому лінезоліду – ВРaL (600 мг – 26 тижнів).

Підпитання РІСО 4.1

Групу ВРaL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався у дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів з ІДП 2021 р., які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф ТБ, розроблені відповідно до настанови ВООЗ 2020 р. Первинний аналіз було проведено за 18 місяців від початку лікування.

Учасники з пре-ШЛС ТБ легень (МЛС/Риф ТБ із резистентністю до фторхінолонів), які отримували ВРaL 600–26 (n=33), в порівнянні з учасниками, які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф ТБ (n=839), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 75%); тобто відносне збільшення на 34% (ВР=1,34, 95% ДІ: від 1,20 до 1,40);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 6,6%); тобто абсолютне зменшення на 7% (RD=-0,07, 95% ДІ: від -0,08 до -0,04);
- нижчий рівень смертності (0% проти 9,9%); тобто абсолютне зменшення на 10% (РР=-0,10, 95% ДІ: від -0,12 до -0,01);
- нижчі рівні втрати зв'язку для подальшого спостереження (0% проти 9,1%); тобто абсолютне зменшення на 9% (RD=-0,09, 95% ДІ: від -0,11 до -0,01); вищий рівень побічних явищ (15% проти 4,4%); тобто збільшення в 3,4 рази (ВР=3,44, 95% ДІ: від 1,44 до 8,17); і
- нижчі рівні посилення хіміорезистентності (0% проти 7,4%); тобто абсолютне зменшення на 7% (RD=-0,07, 95% ДІ: від -0,09 до -0,03).

Група ГРН оцінила переваги ВРaL з лінезолідом 600-26 як значні, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з тривалішими схемами, рекомендованими ВООЗ. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я,

ймовірно, на користь схеми ВРАL при застосуванні лінезоліду 600-26.

Висновок.

У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ та резистентністю до фторхінолонів (пре-ШЛС ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРАL), а не тривалішу (18-місячний) схему.

РІСО 4 – Проміжний висновок

Оцінювання запитання РІСО 4 призвело до умовної рекомендації щодо використання схеми ВРАL (600 мг - 26 тижнів) в порівнянні з рекомендованими зараз тривалішими схемами в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ та додатковою резистентністю до фторхінолонів (пре-ШЛС ТБ).

Підпитання РІСО 5.1

Групу ВРАL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф ТБ без резистентності до фторхінолонів, які отримували лікування в ПАР за рекомендованою ВООЗ 9-місячною схемою з етіонамідом протягом 4 місяців. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ (з резистентністю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему ВРАL 600–26 (n=43), в порівнянні з учасниками з МЛС/Риф ТБ (без резистентності до фторхінолонів), які отримували 9-місячну схему з етіонамідом (n=785), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 69%); тобто відносне збільшення на 45% (ВР=1,45, 95% ДІ: від 1,32 до 1,53);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 1,3%); тобто абсолютне зменшення на 1% (РР=-0,01, 95% ДІ: від -0,02 до 0,07);
- нижчий рівень смертності (0% проти 19%); тобто абсолютне зменшення на 19% (RD=-0,19, 95% ДІ: від -0,22 до -0,1);
- нижчі рівні втрати зв'язку для подальшого спостереження (0% проти 11%); тобто абсолютне зниження на 11% (РР=-0,11, 95% ДІ: від -0,14 до -0,03); і
- однакові рівні посилення хіміорезистентності (0% проти 0%); тобто абсолютна різниця 0% (РР=0,00, 95% ДІ: від -0,01 до 0,08).

Побічні явища 3-5 ступеня були відзначені у 14% учасників, які

отримували ВРАL 600-26, але порівняння неможливо було провести, оскільки дані щодо учасників, які отримували 9-місячну схему етіонаміду, були відсутні.

Група ГРН оцінила переваги ВРАL з лінезолідом 600-26 як значні, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з рекомендованою ВООЗ 9-місячною схемою з етіонамідом. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРАL при застосуванні лінезоліду 600-26.

Висновок.

У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ та резистентністю до фторхінолонів (пре-ШЛС ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, рекомендується використання 6-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРАL), а не 9-місячної схеми (з етіонамідом).

Підпитання RICO 5.2

Групу ВРАL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф ТБ без резистентності до фторхінолонів з ІДП 2021 р., які отримували лікування за тривалішими схемами лікування МЛС/Риф ТБ, розробленими відповідно до настанови ВООЗ 2020 р. Первинний аналіз було проведено за 18 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ (з резистентністю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему ВРАL 600–26 (n=43), в порівнянні з учасниками з МЛС/Риф ТБ (без резистентності до фторхінолонів), які отримували триваліші схеми, рекомендовані ВООЗ (n=850), мали:

- вищий рівень успіху лікування (98% проти 74%); тобто відносне збільшення на 32% (ВР=1,32, 95% ДІ: від 1,19 до 1,39);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (2,3% проти 3,3%); тобто відносне зменшення на 29% (ВР=0,71, 95% ДІ: від 0,12 до 3,8);
- нижчий рівень смертності (0% проти 11%); тобто абсолютне зменшення на 11% (РР=-0,11, 95% ДІ: від -0,13 до -0,03);
- нижчі рівні втрати зв'язку для подальшого спостереження (0% проти 12%); тобто абсолютне зменшення на 12% (RD=-0,12, 95% ДІ: від -0,14 до -0,04);
- вищі рівні побічних явищ 3-5 ступеня (14% проти 5%); тобто чотириразове відносне збільшення (сВР=3,99, 95% ДІ: від 1,67 до

9,57); і

- нижчі рівні посилення хіміорезистентності (0% проти 2,4%); тобто абсолютне зменшення на 2% (RD=-0,02, 95% ДІ: від -0,04 до 0,06).

Група ГРН оцінила переваги ВРaL з лінезолідом 600-26 як значні, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з тривалішими схемами, рекомендованими ВООЗ. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaL при застосуванні лінезоліду 600-26.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ та резистентністю до фторхінолонів (пре-ШЛС ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, рекомендується використання 6-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРaL), а не триваліших (18-місячних) схем.

Підпитання РІСО 5.3.

Групу ВРaL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф ТБ без резистентності до фторхінолонів, які отримували лікування в ПАР за 9-місячною схемою з лінезолідом протягом 2 місяців. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ (з резистентністю до фторхінолонів або без неї), які отримували ВРaL з лінезолідом 600-26 (n=43), в порівнянні з учасниками з МЛС/Риф ТБ (без резистентності до фторхінолонів), які отримували 9-місячну схему лікування з лінезолідом (n=4216), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 66%); тобто відносне збільшення на 52% (ВР=1,52, 95% ДІ: від 1,38 до 1,55);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 1,2%); тобто абсолютне зменшення на 1% (RD=-0,01, 95% ДІ: від -0,02 до 0,07);
- нижчий рівень смертності (0% проти 18%); тобто абсолютне зменшення на 18% (РР=-0,18, 95% ДІ: від -0,19 до -0,1);
- нижчі рівні втрати зв'язку для подальшого спостереження (0% проти 15%); тобто абсолютне зменшення на 15% (RD=-0,15, 95% ДІ: від -0,16 до -0,07);

- вищий рівень побічних явищ 3–5 ступеня (14% проти 4,9%); тобто триразове збільшення (сВР=2,92, 95% ДІ: від 1,38 до 6,18); і
- нижчі рівні посилення хіміорезистентності (0% проти 0,6%); тобто абсолютне зменшення на 1% (RD=-0,01, 95% ДІ: від -0,01 до 0,08).

Група ГРН визнала переваги ВРАL з лінезолідом 600-26 значними, а несприятливі ефекти помірними в порівнянні з 9-місячною схемою лікування з лінезолідом. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРАL при застосуванні лінезоліду 600-26.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ та резистентністю до фторхінолонів (пре-ШЛС ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, рекомендується використання 6-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРАL), а не 9-місячної схеми (з лінезолідом).

РІСО 5 – Проміжний підсумковий висновок

Три оцінювання, проведені в межах запитання РІСО 5, призвели до умовних рекомендацій щодо схеми ВРАL (600 мг - 26 тижнів) в порівнянні з 9-місячною схемою з етіонамідом (підпитання РІСО 5.1), що рекомендується зараз, тривалішими (18 місяців) схемам (підпитання РІСО 5.2) та новою 9-місячною схемою, при якій етіонамід замінюється 2-місячним курсом лінезоліду (Підпитання РІСО 5.3) у пацієнтів з МЛС/Риф ТБ легень без резистентності до фторхінолонів.

Підпитання РІСО 6.1.

Групу схеми ВРАLM дослідження ТВ-РАСТЕСАL з учасниками дослідження, що включала пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ) порівнювали з контрольною групою дослідження ТВ-РАСТЕСАL, в яку увійшли пацієнти з МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ, що отримували лікування кількома національними схемами СЛ, рекомендованими ВООЗ на момент проведення дослідження (включаючи 9-12-місячну схему, що містить ін'єкційні препарати, 18-24-місячну рекомендовану ВООЗ схему [до 2019 р.], 9–12-місячну цілковито пероральну схему та 18–20-місячну цілковито пероральну схему). Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ (з резистентністю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему ВРАLM (n=62), в порівнянні з учасниками,

які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані у дослідженні TB-PRACTECAL (n=66), мали:

- вищий рівень успіху лікування (89% проти 52%); тобто відносне збільшення на 73% (сVP=1,73, 95% ДІ: від 1,31 до 2,27);
- нижчі рівні невдачі лікування та рецидивів (8% проти 26%), що становить відносне зменшення на 74% (сVP=0,26, 95% ДІ від 0,10 до 0,71);
- нижчий рівень смертності (0% проти 3,0%); тобто абсолютне зменшення на 3% (PP=-0,03, 95% ДІ: від -0,10 до 0,03);
- нижчі рівні втрати зв'язку для подальшого спостереження (3,2% проти 20%); тобто відносне зменшення на 84% (VP=0,16, 95% ДІ: від 0,04 до 0,61);
- нижчі рівні побічних явищ 3-5 ступеня (21% проти 51%); тобто відносне зменшення на 59% (сVP=0,41, 95% ДІ: від 0,26 до 0,63); і
- нижчі рівні посилення хіміорезистентності (0% проти 1,9%); тобто абсолютне зменшення на 2% (RD=-0,02, 95% ДІ: від -0,07 до 0,02).

Група ГРН визнала переваги ВPaLM значними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами СЛ, рекомендованими ВООЗ. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВPaLM.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (ВPaLM), а не 9-місячну або тривалішу (18-місячний) схему.

Підпитання RICO 6.2

Група схеми ВPaLM дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, що включають пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ), порівнювали з групою ВPaL дослідження TB-PRACTECAL, що складалася з пацієнтів з МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ (і резистентністю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему ВPaLM (n=62), в порівнянні з учасниками, які отримували ВPaL у дослідженні TB-PRACTECAL (n=60), мали:

- вищий рівень успіху лікування (89% проти 77%); тобто

відносне збільшення на 15% (сВР=1,15, 95% ДІ: від 0,95 до 1,38);

- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (8,1% проти 13%); тобто відносне зменшення на 47% (сВР=0,53, 95% ДІ: від 0,17 до 1,63);
- нижчі рівні втрати для подальшого спостереження (3,2% проти 10%); тобто відносне зменшення на 68% (сВР=0,32, 95% ДІ: від 0,08 до 1,34);
- немає різниці у смертності (0% проти 0%); тобто абсолютна різниця 0% (RD=0, 95% ДІ: від -0,06 до 0,06);
- вищі рівні побічних явищ 3-5 ступеня (21% проти 20%); тобто відносне збільшення на 7% (сВР=1,07, 95% ДІ: від 0,62 до 1,88); і
- нижчі рівні посилення хіміорезистентності (0% проти 2,9%); тобто абсолютне зменшення на 3% (RD=-0,03, 95% ДІ: від -0,08 до 0,01).

Група ГРН оцінила переваги ВРaLM як помірні, а несприятливі ефекти як незначні в порівнянні з ВРaL. Вірогідність доказів була дуже низькою. Ґрунтуючись на цьому, група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaLM.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (ВРaLM).

Підпитання РІСО 6.3

Група схеми ВРaLM дослідження ТВ-PRACTECAL з учасниками дослідження, що включають пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ), порівнювали з групою ВРaLC дослідження ТВ-PRACTECAL, що складалася з пацієнтів з МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ (з резистентністю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему ВРaLM (n=62), в порівнянні з учасниками, які отримували схему ВРaLC (n=64) у дослідженні ТВ-PRACTECAL, мали:

- вищий рівень успіху лікування (89% проти 81%); тобто відносне збільшення на 11% (сВР 1,11, 95% ДІ: від 0,94 до 1,31);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (8,1% проти 9,4%); тобто відносне зменшення на 30% (сВР=0,70, 95% ДІ: від 0,2 до 2,29);

- нижчий рівень смертності (0% проти 1,6%); тобто абсолютне зменшення на 2% (RR=-0,02, 95% ДІ: від -0,08 до 0,04);
- нижчі рівні втрати зв'язку для подальшого спостереження (3,2% проти 7,8%); тобто відносне зменшення на 59% (RR=0,41, 95% ДІ: від 0,09 до 1,77);
- нижчі рівні побічних явищ 3-5 ступеня (21% проти 34%); тобто відносне зменшення на 39% (сRR=0,61, 95% ДІ: від 0,37 до 1,00); і
- нижчі рівні посилення хіміорезистентності (0% проти 1,9%); тобто абсолютне зменшення на 2% (RD=-0,02, 95% ДІ: від -0,07 до 0,02).

ГРН оцінила переваги ВРАLM як помірні, а несприятливі ефекти як незначні в порівнянні з ВРАLC. Вірогідність доказів була дуже низькою. Грунтуючись на цьому, група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРАLM.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (ВРАLM), а не ВРАLC.

Підпитання RICO 6.4

Групу схеми ВРАLC дослідження ТВ-PRACTECAL з учасниками дослідження, які включають пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ), порівнювали з контрольною групою дослідження ТВ-PRACTECAL, що складалася з пацієнтів з МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ, які отримували кілька місцевих схем СЛ, рекомендованих ВООЗ на момент проведення дослідження (включаючи 9-12-місячну схему, що містить ін'єкційні препарати; 18-24-місячну рекомендовану ВООЗ схему [до 2019 р.];

9-12-місячну цілковито пероральну схему; та 18–20-місячну цілковито пероральну схему). Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ (з резистентністю до фторхінолонів або без неї), які отримували ВРАLC (n=64), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні ТВ-PRACTECAL (n=66), мали:

- вищий успіх лікування (81% проти 52%); тобто відносне збільшення на 55% (сRR=1,55, 95% ДІ: від 1,15 до 2,11);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (9,4% проти

26%); тобто відносне зменшення на 66% (сВР=0,34, 95% ДІ: від 0,14 до 0,87);

- нижчий рівень смертності (1,6% проти 3,0%); тобто відносне зменшення на 48% (ВР=0,52, 95% ДІ: від 0,07 до 3,85);
- нижчі рівні втрати для подальшого спостереження (7,8% проти 20%); тобто відносне зменшення на 57% (сВР=0,43, 95% ДІ: від 0,15 до 1,23);
- нижчі рівні побічних явищ 3-5 ступеня (34% проти 51%); тобто відносне зниження на 33% (сВР=0,67, 95% ДІ: від 0,46 до 0,97); і
- і вищі рівні посилення хіміорезистентності (1,9% проти 1,9%); тобто відносне збільшення на 4% (ВР=1,04, 95% ДІ: від 0,19 до 5,80).

Група ГРН визнала переваги ВРaLC значними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами SoC, рекомендованими ВООЗ. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaLC.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (ВРaLC), а не 9-місячну або тривалішу (18-місячний) схему (скасовано висновками підпитань РІСО 6.5 та РІСО 6.6).

Підпитання РІСО 6.5.

Група схеми ВРaLC дослідження ТВ-PRACTECAL з учасниками дослідження, що включають пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ), порівнювали з групою ВРaL дослідження ТВ-PRACTECAL, що складалася з пацієнтів з МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ легень, які отримували ВРaLC (n=64), в порівнянні з учасниками, які отримували ВРaL 600–300 (n=60), мали:

- вищий рівень успіху лікування (81% проти 77%); тобто відносне збільшення на 4% (сВР=1,04, 95% ДІ: від 0,84 до 1,30);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (9,4% проти 13%); тобто відносне зменшення на 14% (сВР=0,86, 95% ДІ: від 0,28 до 2,69);
- вищий рівень смертності (1,6% проти 0%); тобто абсолютне

збільшення на 2% (RR=0,02, 95% ДІ: від -0,05 до 0,08);

- нижчі рівні втрати для подальшого спостереження (7,8% проти 10%); тобто відносне зменшення на 28% (сВР=0,72, 95% ДІ: від 0,21 до 2,47);
- вищий рівень побічних явищ (34% проти 20%); тобто відносне збільшення на 64% (сВР=1,64, 95% ДІ: від 0,97 до 2,79); і
- нижчі рівні посилення хіміорезистентності (1,9% проти 2,9%); тобто відносне зменшення на 35% (ВР=0,65, 95% ДІ: від 0,13 до 3,21).

ГРН оцінила як бажані, і несприятливі ефекти ВРАС як незначні в порівнянні з ВРА. Вірогідність доказів була дуже низькою. Баланс впливу на здоров'я не на користь ні схеми втручання, ні схеми порівняння; однак, беручи до уваги вищу вартість схеми, більше добову кількість таблеток, меншу прийнятність через знебарвлення шкіри та інші потенційні побічні ефекти, пов'язані з клофазіміном, без помітної чистої користі з погляду впливу на здоров'я, ГРН відхилила схему втручання.

Висновок.

У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРА), а не ВРАС.

Підпитання РІСО 6.6.

Група ВРА дослідження ТВ-РАСТЕСАЛ з учасниками дослідження, які включають пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ), порівнювали з контрольною групою дослідження ТВ-РАСТЕСАЛ, яка складалася з пацієнтів з МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ, які отримували кілька національних схем СЛ (включаючи 9–12-місячну схему, що містить ін'єкційні препарати, 18–24-місячну схему, рекомендовану ВООЗ [до 2019 р.], 9-12-місячну цілковито пероральну схему та 18–20-місячну цілковито пероральну схему). Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф ТБ (з резистентністю до фторхінолонів або без неї), які отримували ВРА (n=60), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні ТВ-РАСТЕСАЛ (n=66), мали:

- вищий рівень успіху лікування (77% проти 52%); тобто відносне збільшення на 47% (сВР=1,47, 95% ДІ: від 1,09 до 1,99);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (13% проти

26%); тобто відносне зменшення на 48% (сВР=0,52, 95% ДІ: від 0,22 до 1,18);

- нижчий рівень смертності (0% проти 3,0%); тобто абсолютне зменшення на 3% (РР=-0,03, 95% ДІ: від -0,10 до 0,03);
- нижчі рівні втрати для подальшого спостереження (10% проти 20%); тобто відносне зменшення на 40% (сВР=0,60, 95% ДІ: від 0,24 до 1,56);
- нижчі рівні побічних явищ (20% проти 51%); тобто відносне зменшення на 62% (ВР=0,38, 95% ДІ: від 0,24 до 0,60); і
- вищі рівні посилення хіміорезистентності (2,9% проти 1,9%); тобто відносне збільшення на 59% (ВР=1,59, 95% ДІ: від 0,32 до 7,84).

Група ГРН визнала переваги ВРaL значними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами СЛ, рекомендованими ВООЗ. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaL.

Висновок.

У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРaL), а не 9-місячну або тривалішу (18-місячний) схему.

РІСО 6 – Проміжний підсумковий висновок

Основним оцінюванням, яка визначило загальне рішення, була оцінка підпитання РІСО 6.1, результатом якого стала умовна рекомендація щодо використання схеми ВРaLM замість національного поєднання схем рекомендованих ВООЗ СЛ або 9-місячних або триваліших схем. Оцінка досліджуваних схем щодо одна з іншою та з СЛ за підпитаннями РІСО 6.2–6.6 допомогла групі ухвалити остаточні рішення.

Резюме інших доказових даних

Додаткові дані, розглянуті ГРН, що стосуються цих питань РІСО, охоплювали аналіз економічної ефективності, дослідження прийнятності та ймовірності застосування схеми ВРaL, змодельовані фармакокінетичні дані, що ґрунтуються на розробці фармакокінетичної токсикодинамічної моделі, та резюме даних про потенційну репродуктивну токсичність претоманіду. Під час розгляду питань підпитання РІСО 3.2–3.5 не було жодних додаткових

даних досліджень.

Фармакокінетичні дані

Перші дані дослідження фармакокінетики, включені до ТВ-PRACTECAL, були надані групі ГРН на одному з підготовчих вебінарів. Остаточні результати цього піддослідження були надані під час оцінювання та були повністю розглянуті.

Фармакокінетика лінезоліду сильно коливається; водночас ефективність та токсичність залежать від таких чинників, як чутливість патогенів, тривалість та доза впливу препарату та комбінація супутніх препаратів. Токсичність лінезоліду, особливо при використанні у вищих дозах і протягом тривалого часу, є відомим явищем, і для її зниження були запропоновані різні стратегії. Однак, за винятком даних, отриманих у ході випробувань ZeNix та ТВ-PRACTECAL, жодні інші стратегії не було випробувано у клінічних випробуваннях⁷.

Дані про репродуктивну токсичність претоманіду

Були оцінені нові дані про безпеку претоманіду, що ґрунтуються на оцінюванні рівнів гормонів у чотирьох клінічних випробуваннях та дослідженні батьківства; ці дані значною мірою розвіяли колишні побоювання з приводу репродуктивної токсичності, що спостерігалися в дослідженнях на тваринах⁸, припускаючи, що несприятливий вплив на чоловічу фертильність є малоюмовірним. Зараз проводиться дослідження з оцінювання сім'яної рідини чоловіків, які проходять лікування, що включає претоманід, в ході якого будуть розглянуті всі проблеми, що залишаються. Нижче наводиться зведення доклінічних і клінічних даних щодо тестикулярної токсичності претоманіду:

- токсикологічні дослідження на гризунах – наявні докази прямої тестикулярної токсичності;
- токсикологічні дослідження на мавпах – відсутні докази прямої тестикулярної токсичності; аномальні результати аналізу сім'яної рідини, які вважаються вторинними щодо погіршення фізичного стану;
- дані про рівні гормонів з клінічних досліджень — жодних змін у фолікулостимулювальному гормоні (ФСГ), лютеїнізуючому гормоні (ЛГ) та інгібіні В, що відповідають тестикулярній токсичності ти;
- дослідження батьківства - 44 дитини, народжені від 38 чоловіків (12%), які брали участь у дослідженнях претонаміду

⁷ Як подано в експертному огляді (д-р J-W. Alffenaar, Сіднейський університет) для групи ГРН на одному з підготовчих вебінарів.

⁸ Було показано, що претоманід спричиняє атрофію яєчок та порушення фертильності в самців пацюків.

тривалістю лікування 4-6 місяців; і

- дослідження сім'яної рідини - дослідження з оцінювання сперми чоловіків, що проходять лікування претоманідом.

Необхідні ресурси та економічна ефективність

Орієнтовна вартість схеми (в дорослих) за цінами Глобального фонду з лікарських засобів (GDF)⁹ становить приблизно 688 доларів США для ВРaL (600–26), 716 доларів США для ВРaLM (600–26), у середньому 771 долар США для триваліших схем (залежить від тривалості та складу) та 535–557 доларів США за 9-місячних схем лікування. Були отримані дані трьох досліджень щодо докладнішого аналізу необхідних ресурсів та економічної ефективності; у двох з цих досліджень схему ВРaL порівнювали з тривалішими (18 місяців) схемами (26, 27), а в одному порівнювали схеми ВРaL, ВРaLM і ВРaLC з тривалішими (18 місяців) схемами та з 9-місячною схемою з етіонамідом (28). Застосовність результатів цих досліджень коливається залежно від запитання РІСО та підпитання РІСО, і під час обговорення цих результатів ГРН відзначила відповідні застереження (подробіці доступні в таблицях доказів для ухвалення рішень GRADE у вебдодатку 4). Загалом, на підставі цих трьох публікацій, розрахункові значення порівняльних загальних витрат (лікарські засоби та доставлення) всередині країни, мабуть, у 1,4–8 разів вищі (тривалі схеми) або на 1–18% вищі (9-місячні схеми) ніж для ВРaLM/ ВРaL. Отже, група ГРН висновку, що впровадження ВРaLM/ВРaL, імовірно, призведе до значної економії при заміні триваліших (18-місячних) схем та помірної економії при заміні 9-місячних схем.

Дослідження економічної ефективності (28) показало, що в більшості випадків схема ВРaLM/ВРaL забезпечує економію коштів, переважно внаслідок скорочення часу лікування й, отже, скорочення кількості амбулаторних відвідувань, ліжко-днів у стаціонарі та лабораторних аналізів. ГРН дійшла висновку, що економічна ефективність, ймовірно, на користь ВРaLM/ВРaL.

Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та здійсненність

ГРН визнала, що тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливають на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Попри те що ГРН не

⁹ Розрахункові ціни на схеми були розраховані з використанням середньозваженої ціни для кожного лікарського засобу (середньозважена ціна враховує різні ціни для кожного постачальника цих препаратів, зважені за часткою ринку, отриманою в результаті кожного тендеру GDF), зазначеною тривалістю (у місяцях) та з розрахунку 30 днів лікування на місяць. Фактичні остаточні витрати можуть відрізнятися залежно від лікарських засобів, що постачаються.

змогла знайти відповідні дані досліджень, ГРН використала свій колективний досвід, щоб дійти висновку про те, що, ймовірно, будуть переваги, пов'язані з використанням схеми ВРaLM/ВРaL через її меншу складність та меншу тривалість. Отже, група дійшла висновку, що використання схеми ВРaLM/ВРaL, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

Дослідження прийнятності та здійсненності схеми ВРaL з погляду медичних працівників (29) визнали важливим доказом оцінки ВРaL і, побічно, оцінки ВРaLM. Це дослідження з використанням змішаних методів, проведене серед різних медичних працівників, а також програмних та лабораторних зацікавлених сторін у період із травня 2018 р. до травня 2019 р. в Індонезії, Киргизстані та Нігерії. Результати цього дослідження показали, що прийнятність та здійсненність загалом були високими. Схему ВРaL оцінили як прийнятну понад 80% учасників з різних галузей та зацікавлених сторін, а 88% опитаних зацікавлених сторін заявили, що вони, ймовірно, запровадять схему ВРaL, як тільки вона стане доступною. Зацікавлені сторони визнали, що ВРaL зменшить робоче та фінансове навантаження на систему охорони здоров'я; висловили стурбованість щодо безпеки (моніторингу) ВРaL, довгострокової ефективності та національних нормативних вимог; та наголосили на важливості усунення наявних обмежень систем охорони здоров'я, особливо в системах моніторингу лікування та безпеки. ГРН були надані результати другого якісного дослідження (30) з акцентом на ставлення пацієнтів; це дослідження показало, що пацієнти вітали б позитивний вплив коротшого лікування на свій статус зайнятості на робочому місці¹⁰.

ГРН взяла до уваги ці результати дослідження і в межах свого обговорення визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами. ГРН визнала такі аспекти критичними щодо прийнятності ВРaLM/ВРaL: тривалість схеми та потреби в моніторингу безпеки лікарських засобів (що стосуються як необхідних поїздок, втрати доходу та загального порушення життя пацієнтів, так і робочого навантаження для системи охорони здоров'я) та необхідність проведення ТМЧ. ГРН визнала, що схема ВРaLM/ВРaL, ймовірно, буде прийнятною. Що стосується здійсненності, ГРН на обмеженій доступності чистих речовин лікарських засобів, що входять до схеми ВРaLM/ВРaL, для використання в ТМЧ, як на потенційному бар'єрі для випровадження; ГРН також зазначила, що дані про критичну концентрацію претоманіду для використання при ТМЧ обмежені. Однак,

¹⁰ Неопубліковані дані: люб'язно надано Беверлі Стрінгер (Beverley Stringer), підрозділ Менсона, «Лікарі без кордонів».

враховуючи меншу тривалість, складність і пов'язане з цим менше робоче навантаження щодо схеми ВРАЛМ/ВРАЛ, ГРН визнала, що впровадження схеми ВРАЛМ/ВРАЛ, ймовірно, здійсненне.

4.1.2 Доказові дані для рекомендацій: міркування

На підставі рішень, ухвалених в ході огляду, та комбінації оцінок, описаних вище, нова рекомендація полягає в тому, щоб використовувати схему ВРАЛМ як перший вибір у певній групі пацієнтів з МЛС/Риф ТБ; водночас схема має використовуватися в межах рутинних програмних умов. Пацієнти з МЛС/Риф ТБ, які не відповідають критеріям для цієї схеми, можуть лікуватись за однією з 9-місячних схем (див. розділ 4.2). Використання тривалішої схеми зарезервовано (див. розділ 4.3) для осіб з МЛС/Риф ТБ та резистентністю до фторхінолонів з резистентністю або непереносністю бедаквіліну, лінезоліду (ШЛС ТБ) або претоманіду, які потім будуть отримувати тривалішу схему, складену з ефективних препаратів з груп А, В та С, що залишилися, за профілем медикаментозної чутливості та іншим параметрам.

У таблиці 1.3 перераховані порівняння та рішення щодо кожного з запитань РІСО, які в кінцевому підсумку були використані ГРН для укладання цієї зведеної рекомендації. Протягом усього обговорення група ГРН зосередилася на прямому (всередині дослідження) порівнянні груп дослідження ТВ-РАСТЕСАЛ, щоб забезпечити узгодженість і тому, що вважалося, що результати, які ґрунтуються на випадковому розподілі для отримання втручання, були набагато надійнішими за непрямі, нерандомізовані порівняння. У той час як вірогідність доказів цих (ТВ-РАСТЕСАЛ-internal) порівнянь, як і раніше, було оцінено як дуже низьку, група визнала її вищою, ніж вірогідність інших (непрямих, міждосліджених чи когортних) порівнянь.

Хоча оцінювання питань РІСО 3, 4, 5 і 6 зробили свій внесок у зведену рекомендацію, основною оцінкою, основним оцінюванням, яке визначило загальне рішення, було оцінювання підпитання РІСО 6.1 у порівнянні зі схемою ВРАЛМ стадії 2 (відповідає фазі 3) у дослідженні ТВ-РАСТЕСАЛ із поєднання схем СЛ (відповідно до рекомендованих ВООЗ 9-місячних або триваліших схем). Попри те що дослідження ТВ-РАСТЕСАЛ не було призначеним для порівняння досліджуваних схем одна з іншою та з СЛ було проведено порівняння різних груп дослідження з групою ВРАЛМ (підпитання РІСО 6.2–6.6), щоб допомогти ГРН в ухваленні остаточних рішень.

Оцінювання запитання РІСО 3 дозволило ухвалити рішення про

оптимальне дозування та тривалість прийому лінезоліду в межах схеми ВРaLM/ВРaL також звузило подальші порівняння з схемою втручання з цією конкретною дозою та тривалістю прийому лінезоліду – ВРaL (600 мг – 26 тижнів). Обґрунтування внеску інших оцінювань у формування загальної рекомендації можна резюмувати так:

а) Оцінювання запитання РІСО 4 призвело до умовної рекомендації щодо використання схеми ВРaL (600 мг - 26 тижнів) в порівнянні з рекомендованими зараз тривалішими схемами в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ та додатковою резистентністю до фторхінолонів.

б) Три оцінювання, проведені в межах запитання РІСО 5, призвели до умовних рекомендацій щодо схеми ВРaL (600 мг - 26 тижнів) в порівнянні з 9-місячною схемою з етіонамідом (підпитання РІСО 5.1), що рекомендується зараз, тривалішими схемами (Підпитання РІСО 5.2) та новою 9-місячною схемою, при якій етіонамід замінюється 2-місячним курсом лінезоліду (Підпитання РІСО 5.3) у пацієнтів з МЛС/Риф ТБ легень без резистентності до фторхінолонів.

с) Оцінювання підпитання РІСО 6.1 призвело до умовної рекомендації щодо використання схеми ВРaLM з дослідження ТВ-PRACTECAL а не схем порівняння, поєднання схем СЛ у цьому дослідженні, що відповідає рекомендаціям ВООЗ щодо 9-місячних або триваліших схем, залежно від досліджуваного центру.

д) Оцінювання підпитання РІСО 6.4 та 6.6 призвели до умовних рекомендацій для ВРaLC та ВРaL в порівнянні з СЛ у дослідженні ТВ-PRACTECAL; отже, усі три 6-місячні схеми на основі ВРaL були оцінені як кращі, ніж поєднання схем СЛ в цьому випробуванні.

е) Оцінювання підпитання РІСО 6.3 та 6.5 призвели до умовних рекомендацій для ВРaLM та ВРaL в порівнянні з ВРaLC; на підставі цих оцінок ГРН дійшла висновку, що ВРaLC не потрібно рекомендувати як схему лікування.

ф) Оцінювання підпитання РІСО 6.2 призвело до умовних рекомендацій для ВРaLM замість ВРaL; отже, воне підкреслив використання схеми ВРaLM як кращої схеми за умов, зазначених у рекомендаціях та примітках. У порівнянні з ВРaL, схема ВРaLM призводила до більшого успіху лікування, меншої кількості невдачі лікування або рецидивів і меншої кількості посилення хіміорезистентності, водночас показуючи невелику різницю в побічних явищах.

Група ГРН обговорила підгрупи та питання впровадження, а також пріоритети моніторингу, оцінки та досліджень, оскільки вони належать до зведеної рекомендації, а не до кожного окремого підпитання РІСО.

Таблиця 1.3. Запитання РІСО та рішення групи ГРН

№	РІСО	Група учасників	Схема втручання	Схема порівняння [джерело]	Підпитання РІСО	Рекомендація
3	Чи потрібно використовувати схеми ВРaL з нижчим впливом лінезоліду (доза або тривалість) замість вихідної схеми ВРaL у пацієнтів, яким показано схему ВРaL?	МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ	ВРaL (1200 мг - 9 тижнів)	ВРaL 1200-26 [ZeNix] ^a	3.2	Умовна рекомендація проти втручання
			ВРaL (600 мг - 26 тижнів)		3.3	Умовно рекомендація за втручання
			ВРaL (600 мг – 9 тижнів)		3.4	Умовна рекомендація проти втручання
			ВРaL (600 мг, потім 300 мг)		3.5	Немає рекомендацій, оскільки ГРН вважає, що порівняння даних із різних досліджень менш надійне та опосередковане.
4	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему з використанням бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду у пацієнтів з пре-ШЛС ТБ легень (МЛС/Риф ТБ із резистентністю до фторхінолонів)?	Пре-ШЛС ТБ	ВРaL (600 мг – 26 тижнів) (тільки FQ-рез. пацієнти)	Триваліші схеми [ІДП] ^b	4.1	Умовно рекомендація за втручання
5	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему з використанням бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ легень і без резистентності до фторхінолонів?	МЛС/Риф ТБ	ВРaL (600 мг – 26 тижнів) (FQ-рез. та FQ-чутл.)	9 місяців (Ето)	5.1	Умовно рекомендація за втручання
				Триваліші схеми [ІДП] ^b	5.2	Умовно рекомендація за втручання
				9 місяців (Lzd)	5.3	Умовно рекомендація за втручання

6 Чи потрібно використовувати 6-місячну схему з використанням бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (ВРaLM) або клофазіміну в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ легень (з резистентністю до фторхінолонів або без неї)?	МЛС/Риф ТБ або пре-ШЛС ТБ	ВРaLM	Поєднання 9-місячних та триваліших схем [TB-PRACTECAL] ^c	6.1 Умовно рекомендація за втручання
		ВРaLM	ВРaL (600 мг, потім 300 мг) [TB-PRACTECAL] ^c	Умовно рекомендація за втручання
		ВРaLM	ВРaLC [TB-PRACTECAL] ^c	Умовно рекомендація за втручання
		ВРaLC	Поєднання 9-місячних та триваліших схем [TB-PRACTECAL] ^c	Умовно рекомендація за втручання
		ВРaLC	ВРaL (600 мг, потім 300 мг) [TB-PRACTECAL] ^c	Умовна рекомендація проти втручання
		ВРaL (600 мг, потім 300 мг)	Поєднання 9-місячних та триваліших схем [TB-PRACTECAL] ^c	Умовно рекомендація за втручання

ВРa — бедаквілін, претоманід і лінезолід; ВРaLC — бедаквілін, претоманід, лінезолід і клофазімін; ВРaLM — бедаквілін, претоманід, лінезолід і моксифлоксацин; Eto — етіонамід; FQ-res — резистентний до фторхінолонів;

FQ-susc — чутливі до фторхінолонів; ГРН — група з розробки настанови; ІДП — індивідуальні дані пацієнтів; Lzd — лінезолід; МЛС/Риф ТБ — мультирезистентний або рифампіцин-резистентний ТБ; PICO — Формула ПВІР (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes); ТБ — туберкульоз; ШЛС ТБ — ТБ з широкою лікарською стійкістю

a ZeNix trial.

b 2021 IPD.

c TB-PRACTECAL.

4.1.3 Міркування щодо підгруп

Діти

Діти не були включені в випробування ZeNix (віком 0–13 років) та випробування TB-PRACTECAL (віком 0–14 років); тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи пацієнтів, не могло бути виконано. Усі препарати схеми ВРaLM застосовувалися в дітей, крім претоманіду. Нещодавно було проаналізовано нові дані щодо бедаквіліну; його

використання було розширено для всіх вікових груп (див. додаткові рекомендації в розділі 3 та (31)). Відсутність даних щодо безпеки застосування претоманіду в дітей віком до 14 років була основною перешкодою для можливої екстраполяції рекомендацій ВРАLM/ВРАL на вік до 14 років. Отже, рекомендація схеми ВРАLM/ВРАL поширюється на дорослих і підлітків віком 14 років і старше.

Люди, які живуть з ВІЛ

ВІЛ було діагностовано у 34 із 172 (19,8%) осіб, які брали участь у випробуванні ZeNix; однак провести скоригований стратифікований аналіз для людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), було неможливо через невеликий розмір вибірки в порівняннях підпитань PICO 3.2, 3.3, 3.4 та 3.5. ЛЖВ відповідали критеріям включення в дослідження ZeNix, якщо кількість CD4 у них перевищувала 100 клітин/мм³ і якщо вони приймали антиретровірусні препарати¹¹. У списку критеріїв невиключення TB-PRACTECAL не було аспектів щодо ВІЛ-статусу або кількості CD4, а ЛЖВ становили 27% зарахованих учасників. Медіана кількості клітин CD4 серед ЛЖВ становила 322 (міжквартильний розмах [IQR] 217-622) у чотирьох групах.

При комбінованому призначенні протитуберкульозних та ВІЛ-препаратів важливо брати до уваги взаємодії між лікарськими засобами; такі взаємодії обговорюються нижче. Хоча деяких методів лікування потрібно уникати, є альтернативні антиретровірусні препарати, які можна розглянути при використанні претоманіду. Отже, рекомендації щодо схеми ВРАLM/ВРАL застосовні до всіх людей, незалежно від ВІЛ-статусу, хоча потрібно виявляти деяку обережність при включенні пацієнтів із числом клітин CD4 нижче 100 клітин/мм³.

Вагітні та годуючі жінки

Вагітні та годуючі жінки не були виключені у випробування ZeNix та TB-PRACTECAL через невідомий вплив нового препарату претоманід на розвиток плода; тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи пацієнтів, не могло бути виконано. Використання бедаквіліну під час вагітності було пов'язане з немовлятами, народженими з нижчою середньою масою тіла при народженні, ніж немовлята, матері яких не приймали бедаквілін; проте при подальшому спостереженні за немовлятами не було виявлено ознак пізніх несприятливих впливів (див. розділ 3.2). Грудне вигодовування не рекомендується жінкам, які приймають претоманід

¹¹ У дослідженні ZeNix дозволеними антиретровірусними препаратами були невірапін у комбінації з будь-якими нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ); лопінавір/ритонавір у комбінації з будь-якими НІЗТ; тенофовір/ламівудін/абакавір (при нормальній функції нирок); потрійна терапія НІЗТ, що складається з зидовудину, ламівудину та абакавіру (відзначається підвищений ризик токсичності периферичних нервів при застосуванні зидовудину та лінезоліду); та ралтегравір у комбінації з НІЗТ

(32). Отже, рекомендація схеми ВРaLM/ВРaL не поширюється на вагітних та годуючих жінок. Хоча безпека претоманіду під час вагітності та годування груддю незрозуміла, необхідно використовувати інші варіанти лікування.

Позалегеневий ТБ

Пацієнти з позалегеневим ТБ не були включені у випробування ZeNix та TB-PRACTECAL; тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи пацієнтів, не могло бути виконано. Наявні дані про проникнення бедаквіліну або претоманіду до центральної нервової системи (ЦНС) обмежені. Хоча пацієнти з всіма формами позалегеневого ТБ не були включені в клінічні випробування, ГРН визнала, що екстраполяція на позалегеневий ТБ та інші форми ТБ виправдана, за винятком випадків, пов'язаних з важкими формами ТБ, які можуть потребувати спеціальних заходів лікування та ухвалення рішень, особливо ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобової та дисеміновані форми ТБ. Отже, рекомендація схеми ВРaLM/ВРaL поширюється на людей з ТБ легень та всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, а також кістково-суглобового та дисемінованого (міліарного) ТБ.

Інші міркування

Декілька інших груп пацієнтів не були включені у два випробування; наприклад, пацієнти з показниками ферментів печінки в три або більше разів вище за верхню межу норми; люди з інтервалом QT, скоригованим за Фредеричія (QTcF) більше 500 мс, або пацієнти з наявними в анамнезі серцевими захворюваннями, непритомністю, значними аритміями, вродженим подовженням інтервалу QT, тахікардією типу «пірует» або кардіоміопатією; пацієнти з поточною периферичною нейропатією 3–4 ступеня; та пацієнти в агноістичному стані з дуже низьким ІМТ (<17). Ці групи пацієнтів можуть отримувати лікування тільки в тому разі, якщо лікар вважає це кращим варіантом, попри ці протипоказання.

4.1.4 Міркування щодо впровадження

Високі показники успіху лікування, показані для схем ВРaLM та ВРaL у дослідженні Nix-TB та у випробуваннях ZeNix та TB-PRACTECAL, а також сприятливе порівняння з поточними схемами СЛ привели до ретельного обговорення на засіданні ГРН загальних рекомендацій щодо впровадження у межах звичайних програмних умов та міркування щодо впровадження цієї схеми. Враховуючи що ця рекомендація має умовний характер, результати додаткових або поточних операційних досліджень допоможуть отримані нові знання, які можна використовувати для коригування та покращення настанови із застосування схеми.

Відбір пацієнтів

Загалом, щоб відтворити показники успіху лікування, що спостерігаються у випробуваннях ZeNix та TB-PRACTECAL, важливо ретельно відбирати відповідних пацієнтів. Після відбору таких пацієнтів також важливо забезпечити ефективну підтримку пацієнтів, щоб забезпечити прихильність до терапії. Також важливо вести ретельний моніторинг побічних реакцій, відповіді на лікування та посилення хіміорезистентності, а також належним чином керувати побічними реакціями на лікарські засоби та запобігати ускладненням від взаємодії між лікарськими засобами.

Найкраще відбирати пацієнтів за критеріями, що відповідають критеріям участі у двох випробуваннях (що також відображено у міркуваннях щодо підгруп вище). Щоб відповідати критеріям застосування схеми ВPaLM/ВPaL, пацієнти повинні мати бактеріологічно підтверджений МЛС/Риф ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї.

Тестування медикаментозної чутливості

Важливо звернути увагу на попереднє використання та статус чутливості медикаментозної чутливості, що входять до цієї схеми. Пацієнти з відомим анамнезом більше 1 місяця використання бедаквіліну, претоманіду (або деламаніду, враховуючи певний ступінь перехресної резистентності) та лінезоліду не відповідають критеріям застосування цієї схеми, якщо тільки результати недавнього ТМЧ цих препаратів не підтвердили чутливості. У тих випадках, коли ці препарати раніше не застосовувалися або не була підтверджена чутливість до них, перед початком лікування потрібно також провести тестування на резистентність до фторхінолонів. Однак визначення резистентності до фторхінолонів не повинно затримувати початок лікування (наприклад, у випадках, коли неможливо провести ТМЧ або одержання результатів затримується). Якщо результати ТМЧ підтвердять чутливість до фторхінолонів, лікування можна продовжити без будь-яких модифікацій. У випадках резистентності до фторхінолонів потрібно скасувати моксифлоксацин і продовжити лікування у вигляді тільки комбінації ВPaL. Ця зміна може здатися нелогічною, оскільки пацієнти з ТБ, резистентними до більшої кількості лікарських засобів, отримуватимуть менше протитуберкульозних препаратів. Однак малоімовірно, що моксифлоксацин принесе користь за наявності резистентності до фторхінолонів, і було показано, що схема ВPaL має високу ефективність без моксифлоксацину. У контексті резистентності до фторхінолонів скасування моксифлоксацину допоможе уникнути потенційної токсичності, пов'язаної з цим препаратом. Натомість за відсутності резистентності до

фторхінолонів використання моксифлоксацину додатково підвищує ефективність схеми та може забезпечити захист від набутої резистентності до бедаквіліну, тому рекомендується. Якщо неможливо провести ТМЧ до фторхінолонів, ГРН розцінює ймовірні переваги збереження моксифлоксацину а складі схеми як такі, що переважають потенційну шкоду; тому в цій ситуації ВООЗ пропонує використовувати схема ВPaLM.

Забезпечення та зміцнення послуги ТМЧ є життєво важливим чинником для впровадження всіх схем лікування МЛС/Риф ТБ. У пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим МЛС/Риф ТБ тести Xpert® MTB/XDR (Cepheid) або GenoType® MTBDRsl (Hain Lifescience) можуть використовуватися як початковий тест замість посіву та фТМЧ для виявлення резистентності до фторхінолонів (33, 34). Якщо є можливість провести тестування на чутливість до бедаквіліну або лінезоліду, вкрай бажано також провести його на вихідному рівні і за відсутності конверсії посіву під час лікування. ТМЧ для претоманіду ще не доступне; однак ВООЗ планує встановити критичні концентрації для фенотипічного ТМЧ в наступному оновленні технічного звіту про критичні концентрації для ТМЧ до лікарських засобів, що використовуються для лікування ЛС ТБ (35).

Зараз можливості проведення ТМЧ до бедаквіліну та лінезоліду у світі обмежені. Оскільки ці препарати та схеми, що містять ці препарати, стають ширше використовуваними, лабораторний потенціал у цій галузі має бути посилено. Національні та референс-лабораторії повинні мати необхідне обладнання та реактиви для проведення ТМЧ; крім того, їм знадобляться дані про розподіл мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) всіх ліній *M. tuberculosis*, які циркулюють по всьому світу.

Створення або розширення можливостей для секвенування *M. tuberculosis* може забезпечити надійну та перспективну платформу для ТМЧ. Якщо виявлена резистентність до будь-яких компонентних лікарських засобів у схемі ВPaL, потрібно розпочати лікування іншою рекомендованою схемою. Наднаціональна мережа ВООЗ референс-лабораторій з діагностики ТБ (SRL) надає підтримку національним референс-лабораторіям з ТБ у виконанні якісного ТМЧ. Технічна консультація ВООЗ у 2017 році встановила критичні концентрації для ТМЧ до фторхінолонів, бедаквіліну, деламаніду, клофазиміну та лінезоліду (35). Наразі розробляються методи тестування чутливості до претоманіду. Коли будуть доступні методи ТМЧ, країнам доведеться додати нагляд за резистентністю до нових препаратів у свої рутинні заходи чи обстеження. Ці дані можуть допомогти в запровадженні та використанні нових схем, а також

можуть захистити від посилення профілів резистентності.

Взаємодія між лікарськими засобами

При комбінованому призначенні протитуберкульозних та ВІЛ-препаратів важливо враховувати взаємодії між лікарськими засобами, включаючи задокументовані взаємодії між бедаквіліном та ефавіренцом (36). Ефавіренц значно знижує експозицію претоманіду; тому потрібно розглянути альтернативний антиретровірусний препарат, якщо претоманід є частиною схеми ВРaLM/ВРaL (32). Бажаними схемами АРТ для спільного застосування з ВРaLM/ВРaL є схеми на основі долутегравіру в комбінації з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази

Потрібно уникати таких лікарських засобів або можуть бути потрібні додаткові запобіжні заходи під час лікування ВРaLM/ВРaL:

- ефавіренц;
- препарати, які, як відомо, значно подовжують інтервал QTc, включаючи нейролептики-фенотіазини (наприклад, тіоридазин, галоперидол, хлорпромазин, трифлуоперазин, перициклін, прохлорперазин, флуфеназин, сертиндол і пімозид), онданстерон, хінолінові протималярійні гідроксихлорохін та хінакрин), антиаритмічні препарати (наприклад, хінідин, прокаїнамід, енкаїнід, дизопірамід, аміодарон, флекаїнід та соталол) та фторхінолони, крім включених до схем випробувань;
 - потужні індуктори CYP3A4 (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, звіробій [*Hypericum perforatum*], рифаміцини та системне багаторазове введення дексаметазону)
 - потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад, азольні протигрибкові препарати: кетоконазол, вориконазол, ітраконазол та кетоліди, такі як телітроміцин, та макролідні антибіотики, крім азитроміцину) протягом більше ніж 2 тижнів;
 - інгібітори моноаміноксидази (фенелзін, ізокарбоксамід та траніципромін); і
 - препарати, що спричиняють мієлосупресію (наприклад, азатіопрін та цитотоксичні агенти).

Догляд та підтримка

Введення препаратів у поєднанні з підтримкою пацієнтів може підвищити прихильність до терапії та забезпечити оптимальну ефективність та безпеку препарату. Заходи щодо підтримки прихильності пацієнтів (наприклад, полегшення відвідування пацієнтів до закладів охорони здоров'я чи домашні візити медичним персоналом або використання цифрових технологій для щоденного

спілкування) можуть бути важливими для утримання пацієнтів на лікуванні, навіть якщо схема лікування порівняно коротка (37). Рекомендації щодо догляду та підтримки відповідно до Зведеної настанови ВООЗ із ТБ Модуль 4: Лікування – догляд та підтримка при ТБ (38) наведені у розділі 5 цієї Настанови.

Активний моніторинг та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів

Ретельний моніторинг побічних ефектів лікування є особливо важливим для коротших схем лікування та для схем, що включають нові препарати (наприклад, ця схема включає нову сполуку – претоманід), щоб забезпечити лікування без рецидивів. Активний фармакогляд та належне управління побічними реакціями на лікарські засоби та запобігання ускладненням від лікарських взаємодій забезпечать належний догляд за пацієнтами; повідомлення про будь-які побічні реакції на ліки до відповідального органу в країні використовуватиметься для розробки національної та глобальної політики (39).

Склад схеми, дозування лікарських засобів, що входять до неї, і кратність

Схема ВРaLM/ВРaL складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з моксифлоксаціном або без нього протягом усього курсу лікування. Претоманід призначають по 200 мг 1 раз на добу протягом усього курсу лікування. Якщо моксифлоксацин входить до схеми лікування, його призначають у дозі 400 мг один раз на добу протягом усього курсу лікування. Фторхінолоном вибору, використаним у дослідженні TB-PRACTECAL, був моксифлоксацин; враховуючи що на момент оцінки ГРН не було даних про використання інших фторхінолонів, заміна моксифлоксацину на левофлоксацин або будь-який інший фторхінолон не може бути рекомендована на цьому етапі. Частота прийому повинна становити 7 днів на тиждень під безпосереднім наглядом чи відеонаглядом; тобто так, як його вводили в обидвох випробуваннях.

Схеми дозування бедаквіліну

У випробуваннях TB-PRACTECAL та ZeNix використовувалися трохи різні схеми дозування бедаквіліну, хоча загальний вплив препарату був порівнянним (23). Схема дозування, використана у випробуванні TB-PRACTECAL, відповідала показанням препарату, тоді як схема дозування, використана у випробуванні ZeNix, демонструвала перевагу щоденного дозування протягом усієї схеми і може використовуватися як один з варіантів введення. Будь-яка із схем дозування бедаквіліну може бути використана для впровадженні в національній програмі:

- щодня протягом лікування: 200 мг 1 раз на добу протягом 8 тижнів, потім по 100 мг один раз на добу; і
- щодня для навантажувальної дози і три рази на тиждень після цього: 400 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім 200 мг 3 рази на тиждень.

Дозування лінезоліду

У дослідженні ZeNix використовувалося кілька різних схем дозування та тривалості прийому лінезоліду з метою визначення оптимальної схеми прийому цих ліків. Відомо, що лінезолід спричиняє кілька потенційно серйозних побічних реакцій; найнебезпечнішими є периферична нейропатія, неврит зорового нерва та мієлосупресія (40). Під час огляду даних випробуванні ZeNix ГРН визначила, що оптимальна доза лінезоліду становить 600 мг один раз на добу протягом 26 тижнів і ця група випробування ZeNix використовувалася для основних порівнянь. Учасники цієї групи випробування отримували лінезолід у дозі 600 мг один раз на добу протягом 26 тижнів із допустимим зниженням дози до 300 мг на добу в разі специфічної токсичності лінезоліду. У дослідженні TB-PRACTECAL дозування лінезоліду трохи відрізнялося: учасникам давали 600 мг щодня протягом 16 тижнів, а потім 300 мг щодня протягом 8 тижнів, що залишилися (тривалість ВРaLM у цьому дослідженні становила 24 тижні).

Група ГРН визнала, що було б краще використовувати лінезолід у дозі 600 мг на добу протягом усієї схеми, але при необхідності доза може бути зменшена до 300 мг на добу для зниження токсичності.

Тривалість схеми, зміни та продовження

Схеми ВРaLM та ВРaL вивчалися як стандартизовані курси лікування. Отже, зміна схеми шляхом передчасного скасування або заміни будь-якого з лікарських засобів, що входять до його складу, може призвести до інших (і, можливо, гірших) результатів лікування. У випробуванні TB-PRACTECAL пацієнти отримували ВРaLM протягом 24 тижнів. У випробуванні ZeNix лікування було продовжено загалом до 9 місяців у пацієнтів, які отримували лікування за схемою ВРaL, у яких залишався позитивний результат посіву мокротиння або у яких знову з'являвся позитивний результат посіву мокротиння між 4 і 6 місяцями, або чий клінічне стан передбачав, що у них може бути прогресивний ТБ. У випадках, коли лікування було перервано та тривалість лікування була збільшена, щоб компенсувати пропущені дози, пацієнтам необхідно було завершити 6 місяців схеми (тобто 26 тижнів призначених доз) протягом 8 місяців; також для пацієнтів, у яких лікування було продовжено, необхідно було завершити 9 місяців лікування (тобто 39

тижнів лікування). пропонованих дозах) протягом 12 місяців.

Відповідним пацієнтам з чутливістю до фторхінолонів можна розпочинати лікування за схемою ВРaLM протягом 6 місяців з дозуванням окремих препаратів, як описано вище. Цю комбінацію препаратів потрібно застосовувати протягом усього курсу лікуванні без будь-якого продовження (якщо не потрібно компенсувати пропущені дози). У випадках виявлення резистентності до фторхінолонів до або після початку лікування моксифлоксацин можна скасувати. Коли схемою з самого початку є ВРaL або її змінено на ВРaL, вона може бути продовжена до 39 тижнів (рахуючи з початку терапії ВРaLM/ВРaL). Це продовження виправдане у разі відсутності конверсії посіву між 4 та 6 місяцями лікування; альтернативно, це рішення може ґрунтуватися на клінічному висновку лікаря. До загальної тривалості лікування можна додати до 1 місяця, якщо необхідно заповнити пропущені дози.

Група ГРН визнала ці невеликі відмінності в тривалості лікування схемами ВРaLM та ВРaL, вивченими в цих двох дослідженнях, і запропонувала стандартизувати тривалість лікування ВРaLM до 6 місяців (26 тижнів) під час впровадження в межах національних програм; для ВРaL вони запропонували можливість продовження до 9 місяців (39 тижнів), якщо посів мокротиння буде позитивним між 4 та 6 місяцями. Усі препарати в схемі повинні використовуватись протягом усього періоду лікування, включаючи потенційне продовження з 26 до 39 тижнів (при використанні ВРaL). В ідеалі потрібно уникати пропущення доз усіх трьох або чотирьох препаратів у схемі; однак, якщо дози пропущені, будь-яка перерва більш ніж на 7 днів має бути компенсована збільшенням тривалості лікування (на кількість пропущених доз); отже, 26 або 39 тижнів застосування призначених доз мають бути завершені протягом загального періоду 7 або 10 місяців, відповідно.

Пропущені дози та переносність перерв у лікуванні

У дослідженнях ТВ-PRACTECAL та ZeNix використовувалися різні допустимі норми для переривання лікування та пропусків доз, а протокол дослідження ZeNix передбачав конкретні правила введення лінезоліду.

Група ГРН запропонувала стандартизувати допустимі пропущені дози та підхід до призначення лінезоліду. Пропонується наступний прагматичний підхід для керівництва клінічною оцінкою та можливими незначними відхиленнями в окремих випадках:

- потрібно докласти всіх можливих зусиль для підтримки пацієнта та управління побічними явищами, щоб забезпечити безперервне лікування та прийом усіх лікарських засобів за схемою;

однак, якщо виникає непереносність на препарат, його застосування потрібно припинити;

- послідовну перерву в лікуванні (усі препарати схеми) до 2 тижнів компенсують і додають до тривалості лікування;
- непослідовні пропущені дози всіх препаратів у схемі до загальної кумулятивної кількості 4 тижнів повинні бути заповнені й додані до тривалості лікування; і
- після послідовного прийому лінезоліду в рекомендованих дозах (600 мг на добу) протягом не менше 9 тижнів, у разі непереносності дозу можна або знизити (до лінезоліду 300 мг на добу), або виключити (при продовженні прийому інших препаратів у схемі) загалом максимум 8 тижнів протягом всього курсу лікування. у разі перевищення будь-якого з цих допусків потрібна ретельна оцінка стану пацієнта, щоб вирішити, чи потрібно продовжувати стратегію лікування або змінити її.

4.1.5 Моніторинг та оцінка

Пацієнти, які отримують ВРaLM/ВРaL, повинні бути перевірені на вихідному рівні, а потім спостерігатися під час лікування з використанням графіків відповідних клінічних та лабораторних досліджень. Якщо можливо, також важливо спостерігати за пацієнтами за 12 місяців після завершення лікування щодо можливого рецидиву, зокрема з посівом мокротиння та мазком.

Бактеріологічний статус пацієнта повинен бути відомий до початку лікування, з підтвердженням щонайменше ТБ-хвороби та резистентності до рифампіцину, якщо це можливо. Рекомендується проводити контроль пацієнтів з МЛС/Риф ТБ під час лікування з використанням щомісячних посівів мокротиння. Відсутність конверсії посіву мокротиння на четвертому місяці лікування чи пізніше є потенційною ознакою невдачі схеми лікування. ТМЧ для фторхінолонів важливо проводити для підтримки призначення відповідної комбінації, ВРaLM або ВРaL, щоб максимізувати ефективність та запобігти непотрібній потенційній токсичності. Національним програмам також настійно рекомендується забезпечити можливість ТМЧ для тестування на резистентність до бедаквіліну та лінезоліду на вихідному рівні (особливо у випадках, що демонструють резистентність до фторхінолонів) та для тестування зразків від пацієнтів без бактеріологічної конверсії за 4 місяці під час лікування за схемою ВРaLM/ВРaL.

Належною практикою є обстеження пацієнтів на наявність симптомів та ознак захворювання печінки (наприклад, втома, анорексія, нудота, жовтяниця, потемніння сечі, хворобливість печінки та гепатомегалія), периферичної або оптичної нейропатії та

проведення лабораторних аналізів, таких як аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза та білірубін, загальний аналіз крові та калій, кальцій і магній у сироватці крові (які слід скоригувати, якщо вони відхиляються від норми). Лікарям також рекомендується отримати ЕКГ перед початком лікування. Запропонований графік моніторингу буде представлений у операційному довіднику з лікування ЛС ТБ (3).

Концепція ВООЗ щодо аМБЛ повинна застосовуватися до пацієнтів, що знаходяться на будь-якій схемі лікування МЛС ТБ, для забезпечення прийняттого рівня моніторингу та швидкого реагування на побічні явища - поряд з моніторингом результатів лікування, включаючи ранній моніторинг щодо невдачі лікування. Додаткові дані про побічні явища матимуть важливе значення для створення бази даних про безпеку схеми лікування в різних умовах.

Моніторинг змін у дозуванні та тривалості прийому лінезоліду, зокрема (у разі потреби), також буде важливим для інформування майбутньої доказової бази щодо ширшого використання схеми ВРАL та переносності лінезоліду в цій схемі.

Розділ 4.2. 9-місячна повністю пероральна схема лікування МЛС/Риф ТБ

Рекомендація

ВООЗ пропонує використовувати 9-місячну повністю пероральну схему, а не тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ, у яких виключена резистентність до фторхінолонів. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

Примітки

1. 9-місячна повністю пероральна схема включає бедаквілін (використовується протягом 6 місяців) в комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (високі дози), піразинамідом і клофазіміном (протягом 4 місяців, з можливістю продовження до 6 місяців, якщо у пацієнта залишається позитивний мазок мокротиння після закінчення 4 місяців), з подальшим лікуванням левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазіміном, етамбутолом і піразинамідом (протягом 5 місяців). Етіонамід можна замінити на 2 місяці лінезоліду (600 мг/добу).
2. У вагітних жінок можна використовувати 9-місячну схему з лінезолідом замість етіонаміду, на відміну від схеми з етіонамідом.
3. Ця рекомендація застосовується до:
 - а) людей з МЛС/Риф ТБ та без резистентності до фторхінолонів;

- b) пацієнтів без тяжкого перебігу ТБ¹² та без тяжкого позалегенового ТБ¹³;
- c) пацієнтів, які отримували бедаквілін, фторхінолони, етіонамід, лінезолід та клофазимін менш ніж 1 місяць; при тривалості впливу більше 1 місяця ці пацієнти можуть отримувати цю схему, якщо виключена резистентність до конкретних лікарських засобів під час такого впливу;
- d) усіх людей незалежно від ВІЛ-статусу;
- e) дітей (і пацієнтів інших вікових груп), які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або моделей резистентності, але мають високу ймовірність МЛС/Риф ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф ТБ).

Обґрунтування.

Обґрунтування цієї рекомендації ґрунтується на доказових даних і міркуваннях, докладно викладених у наступних двох підрозділах. 9-місячні схеми можуть використовуватись у пацієнтів, які не відповідають критеріям застосування коротших 6-місячних схем; крім того, вони є кращим варіантом лікування в порівнянні з тривалішими схемами. Намір визначити відносно коротшу тривалість лікування для пацієнтів з формами ЛС ТБ або інші критерії прийнятності, несумісні з 6-місячною схемою, призвели до проведення оцінювань, наведених у цьому розділі.

Якщо коротко, то були проведені дві оцінювання: по-перше, порівняння результатів 9-місячної схеми, що включає лінезолід протягом 2 місяців, й ідентичної схеми, що включає етіонамід протягом 4 місяців; і, по-друге, порівняння результатів 9-місячної схеми, що включає лінезолід, з тривалішими схемами, які були розроблені індивідуально, але включали як бедаквілін, так і лінезолід разом з іншими лікарськими засобами відповідно до рекомендацій ВООЗ. Дані щодо більшості 9-місячних схем лікування були отримані в програмних умовах у ПАР.

Перше оцінювання показало подібні рівні успіху лікування (64% проти 66%), невдачі лікування або рецидиву (1,1% проти 1,4%), смертності (20% проти 21%), втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (15% проти 12%) та посилення хіміорезистентності (0,6% проти 0%). Побічні явища були відзначені

¹² Запущений (або прогресивний) туберкульоз легень: Наявність двобічного кавернозного ураження чи великого ушкодження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки (РОГК). У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається наявністю каверн або двобічного ураження на РОГК.

¹³ Тяжкий позалегеновий ТБ визначається як наявність міліарного ТБ або туберкульозного менінгіту. У дітей віком до 15 років до тяжких належать позалегенові форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольоване утворення середостіння без компресії).

у 5% учасників, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом; проте порівняння провести було неможливо, оскільки даних про учасників, які отримували 9-місячну схему з етіонамідом, були відсутні. Друге оцінювання 9-місячної схеми в порівнянні з тривалішими схемами також показало нижчий рівень успіху лікування (64% проти 74%), невдачі лікування або рецидиву (1% проти 3%) або посилення хіміорезистентності (1% проти 2%) та вищі рівні смертності (20% проти 11%) або втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (15% проти 12%). Побічні явища були відзначені у 5% учасників, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом, та в учасників, які отримували триваліші схеми.

На підставі комбінованого огляду цих двох оцінювань було вирішено, що 9-місячна схема з лінезолідом може бути рекомендована як альтернатива 9-місячній схемі з етіонамідом, і що обидві схеми можуть використовуватися замість триваліших (18-місячних) схем у відповідних пацієнтів. Ці оцінювання були виконані на тлі попереднього оцінювання на засіданні ГРН у 2019 році, в результаті якого було винесено умовну рекомендацію щодо використання 9-місячної цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін (41). Набори даних обидвох 9-місячних схем систематично не включали пацієнтів із запущеною ТБ-хворобою та тяжкими формами позалегеневого ТБ; ця рекомендація не поширюється на ці групи пацієнтів.

4.2.1 Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних, зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних, а також зведення інших доказових даних, розглянутих у ході розроблення рекомендації. Додаткові відомості про доказові дані наявні у вебдодатках, які містять зведені таблиці доказових даних GRADE (BOO3 вебдодаток 3) та таблиці доказів для ухвалення рішень GRADE (BOO3 вебдодаток 4).

Запитання PICO

Наступне запитання PICO використовувалося для оцінювання доказових даних у 2019 р., що призвело до умовної рекомендації щодо використання цілковито пероральної 9-місячної схеми, що містить бедаквілін.

Запитання PICO 2-2019 (МЛС/Риф ТБ, 2019 р.): Чи покращує результати безпеки лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ 9–12-місячною цілковито пероральною схемою, що включає бедаквілін, в

порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ?

Наступне запитання РІСО (розділене на два додаткові запитання РІСО через різні схеми порівняння) визначало аналіз та оцінювання та в кінцевому підсумку призвело до формування зведеної рекомендації:

Запитання РІСО 1-2022 (МЛС/Риф ТБ, 2022 р.): Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що містить не менше ніж 3 препарати групи А¹⁴, в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ та без резистентності до фторхінолонів?

Розглянуті дані та дослідження

У 2019 році для оновлення настанови ВООЗ Міністерство охорони здоров'я ПАР надало ВООЗ доступ до програмних даних про безін'єкційні схеми лікування, які використовувалися в ПАР з 2017 року, відколи більшість відповідних пацієнтів отримували коротші схеми, в яких бедаквілін замінив ін'єкційний препарат (42). У серпні 2019 року ВООЗ оприлюднила публічний заклик для отримання ІДП щодо використання коротших цілковито пероральних схем тривалістю 9-12 місяців (43), але цей заклик не дав додаткових доказових даних щодо застосування таких схем. Отже, проведений у 2019 році огляд доказових даних щодо безін'єкційних схем лікування ґрунтувався переважно на програмних даних з ПАР, зареєстрованих в Електронному реєстрі лікарсько-стійкого туберкульозу (EDRWeb). Вторинний порівняльний аналіз був проведений за допомогою ІДП, щоб збалансувати припущення та адекватність даних та доповнити узагальненість результатів, зокрема, застосовність до глобальної популяції. ІДП, що використовується в той час, були глобальним набором даних про окремих пацієнтів, які пройшли лікування МЛС/Риф ТБ; станом на листопад 2019 року він містив 13273 медичні картки із 55 досліджень або центрів у 38 країнах. Огляди доказових даних були зосереджені на ефективності стандартизованих коротших схем, в яких ін'єкційний препарат був замінений бедаквіліном у комбінації з левофлоксацином (або моксифлоксацином), клофазіміном та високими дозами ізоніазиду, етамбутолу, піразинаміду та етіонаміду. Пацієнти, які отримували цю схему, не отримували ін'єкційних препаратів, а також не застосовували циклосерин, теризидон, пара-аміносаліцилову кислоту, деламанід або лінезолід. Згідно з клінічною настановою, випущеною Міністерством охорони здоров'я ПАР, на момент впровадження схеми пацієнтам не призначали цілковито пероральну коротшу схему, якщо в них було поширене захворювання, тяжкий

¹⁴ Три препарати, включені до групи А, що використовуються для класифікації препаратів другого ряду, – це бедаквілін, фторхінолони та лінезолід.

позалегеневий ТБ, резистентність до фторхінолонів, попередній вплив лікування другого рядку тривалість менш ніж 1 місяць або генотипічне ТМЧ, що показує мутації як у гені *inhA*, і в гені *katG*.

У червні 2021 році ВООЗ виступила з публічним закликком (44) до збору ІДП щодо лікування ЛС ТБ. Запит індивідуальних даних про пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим МЛС/Риф ТБ (включаючи МЛС/Риф ТБ, МЛС/Риф ТБ з додатковою резистентністю до протитуберкульозних препаратів другого ряду, а також пацієнтів із пре-ШЛС ТБ або ШЛС ТБ) включав такі особливості:

- використання модифікованих коротших (<12 місяців) цілковито пероральних схем з використанням щонайменше бедаквіліну та лінезоліду;
- використання рекомендованої ВООЗ коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін (9-11 місяців) у такій комбінації: 4 або 6 місяців бедаквіліну (використовується не менше 6 місяців), левофлоксацину (або моксифлоксацину), клофазиміну, піразинаміду, етіонаміду, етамбутолу та високих дозах ізоніазиду, а потім 5 місяців левофлоксацину (або моксифлоксаміноду); і
- використання рекомендованої ВООЗ тривалішої пероральної схеми лікування, що містить щонайменше бедаквілін і лінезолід.

Міністерство охорони здоров'я ПАР надало ВООЗ програмні дані за період з 2018 до 2019 року про використання модифікованої 9-місячної схеми, в якій етіонамід був замінений лінезолідом. Декілька національних програм, які надали ВООЗ ІДП щодо використання триваліших схем відповідно до рекомендацій ВООЗ, перераховано у вступі (див. розділ «Обсяг оновлення 2022 році та наявні доказові дані»).

І знову в 2021 році огляд доказових даних ґрунтувався на програмних даних з ПАР про результати лікування пацієнтів, які отримували 9-місячну схему (або з етіонамід, або з лінезолідом), зареєстрованих в EDRWeb. Обидва набори даних з ПАР (2017 та 2018–2019 рр.) з 9-місячними схемами лікування систематично не включали пацієнтів із запущеною ТБ-хворобою (великі двобічні кавітації легень), тяжкими формами позалегеневого ТБ (менінгіт, кістково-суглобовий ТБ, перикардіальний ТБ), резистентність до фторхінолонів, попереднє лікування препаратами другого ряду протягом понад 1 місяця або з генотипічним ТМЧ, що вказує на мутації як у гені *inhA*, так і в гені *katG*. Крім того, було проведено порівняльний аналіз з використанням ІДП 2021 року, який був складений для огляду та аналізу в межах підготовки до засідання ГРН 2022 року; ці ІДП стосувалися окремих пацієнтів, які лікувалися від МЛС/Риф ТБ.

Огляд доказових даних був зосереджений на ефективності стандартизованої коротшої схеми, в якій ін'єкційний препарат був замінений на бедаквілін (застосовуваний протягом 6 місяців) у комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (високі дози), піразинамідом і клофазиміном протягом 4 місяців (з можливістю продовження до 6 місяців, якщо в пацієнта залишався позитивний результат мазка мокротиння за 4 місяці), потім 5 місяців лікування левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном, етамбутолом та піразинамідом. Схеми порівняння, що використовуються, включали майже ідентичну схему, в якій етіонамід був замінений 2-місячним курсом лінезоліду (600 мг один раз на добу), і набір триваліших схем, розроблених на основі рекомендацій ВООЗ 2020 року.

Методи, використані для аналізу та синтезу даних

Для порівняння між набором даних або когортами результати були представлені як нескориговані ВР та сВР; останні були розраховані з використанням логарифмічно-біноміальної узагальненої лінійної регресії (біноміальний розподіл помилок із функцією логіт-зв'язку). Спотворюючі чинники були скориговані для використання вагового коефіцієнта схильності зворотної ймовірності. Жодних проблем конвергенції з логарифмічною моделлю не виникло. Якщо частота результатів була близька до межі (<5 позитивних або негативних випадків), сВР не розраховувалися і представлялися лише нескориговані ВР. Для результатів, у яких кількість вихідних подій дорівнювала нулю, розраховувався нескоректована РР. Для нескоригованих РР або ВР були розраховані ДІ з використанням методу оцінки. Ці підходи застосовувалися, коли одна група рандомізованого дослідження порівнювалася із зовнішньою групою пацієнтів, а також у рандомізованих дослідженнях, у яких проводився аналіз підгруп (зокрема щодо статусу резистентності до фторхінолонів). Вибір коваріатів для розрахунку показників схильності ґрунтувався на наявності даних та клінічних знаннях. Коваріати, що розглядаються для включення в аналіз показників схильності, охоплювали вік, стать, вихідний результат мазка, ВІЛ-статус (включаючи статус АРТ), попереднє лікування (зокрема, чи була попередня інфекція хіміорезистентною), індекс маси тіла, статус куріння, діагноз діабету, кавітація на вихідному рівні, місце захворювання та наявність двобічного захворювання. Для розрахунку сВР використовувалося метод множинних підстановок за допомогою ланцюгових рівнянь з використанням підходу оцінки схильності «всередині» для обліку відсутніх даних у потенційних спотворюючих чинниках, коли частка пропущених значень для

спотворюючого чинника становила менш ніж 45%.

Резюме доказових даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних

Запитання RICO 1–2019

Первинний аналіз, проведений у 2019 році з використанням програмних даних з ПАР, показав, що використання коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін, у пацієнтів із МЛС/Риф ТБ було пов'язано з:

- вищими показниками успіху лікування (73% для цілковито пероральних схем у порівнянні з 60% для стандартизованих коротших схем лікування, скориговане відношення шансів [сВР] для успіху в порівнянні з невдачею чи рецидивом: 2,1, 95% ДІ: 1,1-4,0; сВР для успіху в порівнянні зі смертю: 1,6, 95% ДІ: 1,2-2,1; сВР для успіху в порівнянні з невдачею, рецидивом або смертю: 1,7, 95% ДІ: 1,3-2,2; сВР для успіху в порівнянні з усіма несприятливими наслідками: 1,9, 95% ДІ: 1,6-2,4); і
- меншою втратою зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, ніж при стандартизованій коротшій схемі, в якій використовувався ін'єкційний препарат (сВР для втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження в порівнянні з іншими результатами: 0,5, 95% ДІ: 0,4–0,7).

Подібний ефект для підгруп пацієнтів із позитивним результатом кислотостійких бацил (КСБ) в мокротинні та ЛЖВ та ВІЛ-негативних пацієнтів спостерігався при використанні коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін.

Аналіз також показав, що при порівнянні коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін, з тривалішою безін'єкційною схемою, що містить бедаквілін, не було виявлено помітних відмінностей у спостережених результатах. Однак було відзначено відносно скромні сприятливі ефекти щодо втручання; зокрема, успіх лікування в порівнянні з невдачею чи рецидивом (сВР: 3,9, 95% ДІ: 1,7–9,1), успіх лікування в порівнянні з всіма несприятливими результатами (сВР: 1,6, 95% ДІ: 1,2–2,2) та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (сВР: 0,5, 95% ДІ: 0,4-0,8), все на користь використання цілковито пероральної коротшої схеми. Подальший аналіз підгруп показав стікі відмінності в результатах лікування, які спостерігалися при первинному аналізі серед підгруп, зокрема серед пацієнтів з позитивним мазком на КСБ та в ЛЖВ, які отримують АРТ; проте відмінності в результатах лікування при цілковито пероральній коротшій і тривалішій схемах прийому більше не були значущими при розгляді результатів у ВІЛ-негативних осіб, за винятком втрати зв'язку з пацієнтами для

подальшого спостереження, що була на користь схеми втручання. Додаткове порівняння також продемонструвало ефект коротшої цілковито пероральної хеми, що містить бедаквілін, в порівнянні з тривалішими схемами без будь-яких нових препаратів. Коротша цілковито пероральна схема показала значно кращі результати за всіма результатами та у всіх підгрупах у цьому порівнянні.

Запитання PICO 1–2022

Для оцінювання, проведеного в межах підготовки до засідання ГРН 2022 року, було розглянуто 8 653 медичні картки пацієнтів з МЛС/Риф ТБ, які розпочали лікування від ТБ у будь-який час у період із січня до грудня 2017 р., з яких для аналізу були включені такі: 4244 пацієнти, які отримували коротшу схему, що містить лінезолід (використовувалася в ПАР в 2019 р.) (схема втручання), 880 пацієнтів, які отримували коротшу цілковито пероральну 9-місячну схему, що містить бедаквілін, з етіонамідом (використовувалася в ПАР в 2017 р.) (схема порівняння) та 850 пацієнтів, які отримували триваліші схеми, які включали щонайменше бедаквілін та лінезолід.

Підпитання ПКО 1.1

У підпитанні PICO 1.1 порівнювали два обсерваційні дослідження — 9-місячну схему з лінезолідом (використовувалася в ПАР у 2019 р.) (схема втручання) та 9-місячну схему з етіонамідом (використовувалася у ПАР у 2017 р.) (схема порівняння). Обидва набори даних були отримані в програмних умовах в ПАР.

Учасники з МЛС/Риф ТБ з чутливістю до фторхінолонів, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом (n=4 244), в порівнянні з учасниками, які отримували 9-місячну схему лікування етіонамідом (n=880), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (64% проти 66%); тобто відносне зменшення на 4% (сВР=0,96, 95% ДІ від 0,91 до 1,01);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (1,1% проти 1,4%); тобто відносне зменшення на 20% (сВР=0,80, 95% ДІ: від 0,42 до 1,53);
- вищий рівень смертності (20% проти 21%); тобто відносне збільшення на 3% (сВР=1,03, 95% ДІ: від 0,89 до 1,20);
- вищі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (15% проти 12%); тобто відносне збільшення на 19% (сВР=1,19, 95% ДІ: від 0,98 до 1,45); і
- вищі рівні посилення хіміорезистентності (0,6% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 1% (RD=0,01, 95% ДІ: від 0,00 до 0,01).

Побічні явища були відзначені у 5% учасників, які отримували 9-

місячну схему лікування лінезолідом, однак порівняння не проводилося, оскільки дані щодо учасників, які отримували 9-місячну схему лікування етіонамідом, були відсутні.

ГРН розцінила переваги 9-місячної схеми з лінезолідом як невеликі, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з 9-місячною схемою з етіонамідом. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН дійшла висновку, що баланс впливу на здоров'я не на користь ні 9-місячної схеми з лінезолідом, ні 9-місячної схеми з етіонамідом.

Висновок

У людей з МЛС/Риф ТБ легень без резистентності до фторхінолонів пропонується використовувати або 9-місячну схему з лінезолідом, або 9-місячну схему з етіонамідом (умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

Підпитання РІСО 1.2

У підпитанні РІСО 1.2 порівнювали два набори даних спостережень — 9-місячну схему з лінезолідом (використовувалася в ПАР у 2019 р.) (схема втручання) та цілковито пероральні триваліші схеми, що містять бедаквілін, з набору даних ІДП 2021 року.

Учасники з МЛС/Риф ТБ з чутливістю до фторхінолонів, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом (n=4 244), в порівнянні з учасниками, які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф ТБ (n=850), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (64% проти 74%); тобто відносне зменшення на 10% (сВР=0,90, 95% ДІ від 0,83 до 0,98);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (1,1% проти 3,4%); тобто відносне зменшення на 71% (сВР=0,29, 95% ДІ: від 0,14 до 0,58);
- вищий рівень смертності (20% проти 11%); тобто відносне збільшення на 38% (сВР=1,38, 95% ДІ: від 1,00 до 1,91);
- вищі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (15% проти 12%); тобто відносне збільшення на 33% (сВР=1,33, 95% ДІ: від 0,97 до 1,81);
- аналогічні рівні побічних явищ (5,0% проти 4,7%) (сВР=1,00, 95% ДІ: від 0,59 до 1,69); і
- нижчі рівні посилення хіміорезистентності (0,6% проти 1,4%); тобто відносне зменшення на 73% (сВР=0,27, 95% ДІ: від 0,12 до 0,61).

Група ГРН оцінила як переваги 9-місячної схеми лікування лінезолідом, так і несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з тривалішими схемами. Вірогідність доказів була дуже низькою. На

підставі цього ГРН дійшла висновку, що баланс впливу на здоров'я не на користь ні 9-місячної схеми з лінезолідом, ні триваліших схем. ГРН дійшла висновку, що, хоча баланс ефектів не на користь схеми втручання або схеми порівняння, кілька інших критеріїв у таблицях доказів для прийняття рішень GRADE (наприклад, ресурси, прийнятність, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я та здійсненність) були на користь 9-місячної схеми.

Висновок

У людей з МЛС/Риф ТБ легень без резистентності до фторхінолонів пропонується використовувати або 9-місячну схему з лінезолідом, або триваліші (18-місячні) схеми (умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

Резюме інших доказових даних

Під час оцінювання підпитання PICO 1.1 група зазначила, що вартість лікарських засобів, що входять до складу схеми, ймовірно, є подібною, оскільки обидві схеми мають однакову тривалість й містять ті самі лікарські засоби, за винятком одного — лінезоліду замість етіонаміду. Тривалість застосування лінезоліду становить 2 місяці в порівнянні з 4 місяцями для етіонаміду. На підставі цін GDF (45) різниця у вартості була незначною (2 місяці прийому лінезоліду в дозі 600 мг/добу — 21 долар США та 4 місяці етіонаміду по 450 мг/добу — 32 долари США).

Витрати на охорону здоров'я також, ймовірно, є подібними, оскільки обидві схеми мають однакову тривалість і містять ті самі лікарські засоби, за винятком одного — лінезоліду замість етіонаміду.

ГРН також припустила, що немає різниці в потребах проведення ТМЧ. Обидві схеми показані пацієнтам з МЛС/Риф ТБ та без резистентності до фторхінолонів. Цим пацієнтам зазвичай проводять тест на рифампіцин та резистентність до фторхінолонів — для обидвох цих препаратів наявні експрес-тести для ТМЧ. Також може бути корисно провести генотипічне ТМЧ, оскільки мутації в гені *inhA* також надають резистентності до етіонаміду.

4.2.2 Доказові дані для рекомендацій: міркування

У 2022 році до ВООЗ були надані нові дані про програмне впровадження в ПАР, де схема була змінена й тепер включає 2 місяці прийому лінезоліду (600 мг) замість 4 місяців етіонаміду.

На підставі оцінювання вірогідності доказів, проведеного з використанням заздалегідь визначених критеріїв та задокументованого в програмному забезпеченні GRADEpro, вірогідність доказів була оцінена як дуже низька для обидвох порівнянь.

У таблиці 2.1 наведено порівняння та рішення щодо кожного з

підпитань PICO, які були оцінені ГРН для формування зведеної рекомендації (рекомендація 2.1). Основне оцінювання, яка визначило загальне рішення, ґрунтувалося на підпитанні PICO 1.1. Підставою для ухвалення цього рішення посмугували попередній огляд та рекомендації щодо використання 9-місячної схеми лікування етіонамідом, погоджені на засіданні ГРН у листопаді 2019 р. та відображені в рекомендаціях, опублікованих в оновленій настанові з лікування ЛС ТБ 2020 року (41).

Таблиця 2.1. Запитання PICO та рішення групи ГРН

№	PICO	Група учасників	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Порівняння #	Рішення
2-2019	Чи покращує результати безпеки лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ 9–12-місячною цілковито пероральною схемою, що включає бедаквілін, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ?	МЛС/Риф ТБ	9-місячна схема з етіонамідом	9-місячна схема із ін'єкційними препаратами; або триваліші схеми	1	Умовно рекомендація за втручання
1-2022	Чи потрібно використовуват и коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що містить не менше ніж 3 препарати групи А в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ та без резистентності	МЛС/Риф ТБ	9-місячна схема з лінезолідом	9-місячна схема з етіонамідом	1.1	Умовно рекомендація або за втручання, або за порівняння
				Триваліші схеми	1.2	Умовно рекомендація або за втручання, або за порівняння

ГРН — Група з розробки настанови; МЛС/Риф ТБ — мультирезистентний або рифампіцин-резистентний ТБ; PICO — Формула ПВПР (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes); ТБ — туберкульоз; ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я.

Підпитання PICO 1.1

ГРН визнала, що під час аналізу група втручання та група порівняння

були максимально порівнянними. Проте ГРН вважала за можливе невимірюване спотворення результатів через відсутність систематичного збору інформації про супутні захворювання і рентгенологічні дані через систему EDRWeb, а також методологічні проблеми (наприклад, потенційну систематичну помилку при відборі). Крім перелічених критеріїв відбору, ризик суттєвої систематичної помилки при відборі вважали низьким, враховуючи що ця схема втручання являло собою повний і всеосяжний перехід до загальнонаціонального програмного підходу.

Щодо узагальненості рекомендації, ГРН обговорила питання про те, чи можна порівняти генетичну різноманітність штамів *M. tuberculosis* у ПАР з штамми, присутніх в інших регіонах; група дійшла висновку, що штами, виявлені в інших регіонах, належно представлені в цій країні. ГРН також розглянула потенційні взаємодії, пов'язані з ВІЛ-статусом та ефектом АРТ, але це не вважалося основним чинником, враховуючи що результати лікування були подібними у ЛЖВ та у ВІЛ-негативних людей. ГРН погодилася з тим, що результати дослідження STREAM Stage 2 — великомасштабного багатостороннього дослідження фази 3, в якому вивчали коротшу цілковито пероральну схему, що містить бедаквілін, нададуть важливу додаткову інформацію про ефективність та безпеку цієї схеми й можуть збільшити вірогідність доказів.

Явним обмеженням, підкресленим ГРН, була відсутність даних про побічні явища в EDRWeb. Прямих порівняльних даних про побічні явища не було, оскільки дані про такі явища систематично не збиралися для 9-місячної схеми лікування етіонамідом. Частота побічних явищ 3-5 ступеня тяжкості становила 5% при 9-місячній схемі лікування лінезолідом. Проте ГРН розглянула потенційні побічні явища як етіонаміду, так і лінезоліду, з погляду користі та ризику (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2. Короткий опис побічних явищ, пов'язаних з лінезолідом та етіонамідом

Побічні явища лінезоліду

Побічні явища етіонаміду

- Мієлосупресія (анемія, зниження рівня лейкоцитів або зниження рівня тромбоцитів)
- Периферична або оптична нейропатія — ці стани можуть бути незворотними, і в разі їх розвитку потрібно відмінити лінезолід.
- Лактоацидоз — пацієнти, у яких на тлі прийому лінезоліду розвивається рецидивна нудота або блювання, незрозумілий ацидоз або низький рівень бікарбонату, повинні негайно пройти медичне обстеження, включаючи аналіз крові на молочну кислоту.
- Діарея та нудота
- Шлунково-кишкові порушення та анорексія (інколи непереносна) – симптоми пом'якшуються прийомом їжі або прийомом перед сном.
- Гепатотоксичність
- Ендокринні ефекти (наприклад, гінекомастія, випадання волосся, акне, імпотенція, порушення менструального циклу та зворотний гіпотиреоз)
- Нейротоксичність – пацієнти, які приймають етіонамід, повинні приймати високі дози вітаміну B6.

ГРН також розглянула тривалість і добову кількість таблеток, що приймаються залежно від схеми втручання та схеми порівняння. Обидві схеми мають однакову тривалість, тому жодна з них не має переваги коротшого лікування, хоча тривалість схеми з лінезолідом коротша, ніж з етіонамідом. Добова кількість таблеток, що приймається, ймовірно, буде трохи меншою для схеми втручання, оскільки лінезолід призначають на 2 місяці в 9-місячній схемі з лінезолідом, а етіонамід на 4 місяці в 9-місячній схемі з етіонамідом. Зважаючи на ці докази, ГРН дійшла висновку, що 9-місячна схема лікування з лінезолідом може мати незначні сприятливі ефекти, та відзначила дуже низьку вірогідність доказів. Вірогідність доказів була оцінена як «дуже низька» для всіх результатів через потенційну систематичну помилку неправильної класифікації та спотворення (знижений 1 рівень) та серйозної опосередкованості (знижений 1 рівень). Загальна вірогідність зазвичай ґрунтується на найнижчому ступені вірогідності узгоджених критичних результатів; отже, її було оцінено як дуже низьку. ГРН зазначила, що дані як про схему втручання, так і про схему порівняння були отримані з програмних даних з ПАР, тому, загалом, група пацієнтів та контекст охорони здоров'я були порівнянні. Проте група підкреслила, що між двома порівнюваними когортами або наборами даних існують важливі відмінності, що ускладнює отримання висновків з повною впевненістю.

ГРН дійшла висновку, що, ймовірно, не було важливої невизначеності чи мінливості у тому, наскільки люди оцінюють основні результати. ГРН використовувала наявні дані про вартість лікарських засобів у поєднанні з професійним судженням для оцінки вартості 9-місячної схеми лікування з лінезолідом в порівнянні з 9-місячною схемою лікування з етіонамідом у пацієнтів з МЛС/Риф ТБ, чутливих до фторхінолонів. ГРН припустила, що вартість, як очікується, буде дуже подібною; тобто додаткові витрати чи економія є незначними. ГРН також наголосила на відсутності даних про вартість лікування потенційних довгострокових наслідків

нейротоксичності, які можуть бути спричинені використанням лінезоліду, і що ризик вищий, якщо лінезолід використовується протягом тривалішого періоду. ГРН також зазначила, що витрати системи охорони здоров'я та витрати пацієнтів, ймовірно, будуть подібними для схем при використанні в подібній групі пацієнтів та протягом тієї самої тривалості.

ГРН спробувала обговорити економічну ефективність двох схем; проте жодних доказів не було, дві схеми ідентичні за тривалістю та відрізняються лише одним препаратом, що не має суттєво змінити загальну вартість схеми. Подібність двох схем також завадила серйозному обговоренню рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. ГРН визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами. ГРН визнала такі аспекти критичними з погляду прийнятності: тривалість схеми та потреби в моніторингу безпеки лікарських засобів (що стосуються як необхідних поїздок, втрати доходу та загального порушення життя пацієнтів, так і робочого навантаження для системи охорони здоров'я) та необхідність проведення ТМЧ. ГРН дійшла висновку, що, ймовірно, немає відмінностей у прийнятності між 9-місячною схемою з лінезолідом і 9-місячною схемою з етіонамідом, враховуючи загальну подібність схем, і що 9-місячна схема з лінезолідом, ймовірно, буде прийнятним. ГРН розглянула такі аспекти, які можуть вплинути на здійсненність (тобто стати потенційними перешкодами для впровадження): вимоги до моніторингу безпеки лікарських засобів та ТМЧ. 9-місячна схема з лінезолідом потребуватиме моніторингу токсичності (наприклад, анемії) та ТМЧ.

ГРН дійшла висновку, що баланс бажаних та небажаних наслідків не на користь ні 9-місячної схеми з лінезолідом, ні 9-місячної схеми з етіонамідом у цій групі пацієнтів. Зокрема, ГРН зазначила, що між двома варіантами існує чудовий баланс з погляду користі та ризику, який є невизначеним, враховуючи загальну дуже низьку вірогідність доказів (через потенційну систематичну помилку неправильної класифікації, систематичну помилку спотворення результатів та серйозну опосередкованість). ГРН дійшла висновку, що для більшості інших критеріїв доказів для прийняття рішень (наприклад, ресурси, прийнятність та здійсненність) мало ймовірна велика різниця між 9-місячною схемою з лінезолідом та 9-місячною схемою з етіонамідом, тому що єдина різниця між двома схемами — заміна етіонаміду лінезолідом. Загалом ГРН дійшла висновку, що можна використовувати будь-яку схему та що гнучкість використання лінезоліду або етіонаміду допомагає оптимізувати догляд за пацієнтами. Ці міркування також вплинули на погодження ГРН щодо того, що рекомендація є умовною.

Підпитання RICO 1.2

ГРН визнала, що під час аналізу група втручання та група порівняння були максимально порівнянними. ГРН зазначила, що дані про 9-місячну схему були отримані з програмних даних з ПАР, тоді як дані про тривалішу схему були отримані лише в підгрупах пацієнтів від країн та дослідників, які надали дані. ГРН також відзначила суттєву невідповідність між когортами у групі порівняння (за триваліших схем). Загалом, висловлювалися побоювання, що вибірковий характер даних про триваліші схеми лікування міг призвести до систематичної помилки при порівнянні на користь тривалішої схеми. У результаті виникли серйозні побоювання щодо сумісності даних, що ускладнювало надання впевнених висновків. ГРН також розглянула тривалість і загальну добову кількість таблеток, що приймаються, для схеми втручання та схеми порівняння, які нижчу за 9-місячної схеми й, отже, в цьому перевага в схемі втручання.

З огляду на ці докази та сукупність ефектів 9-місячної схеми з лінезолідом на результати, ГРН дійшла висновку, що 9-місячна схема з лінезолідом може мати помірні сприятливі ефекти і що вона також може мати помірні несприятливі ефекти.

Вірогідність доказів була оцінена як «дуже низька» для всіх результатів через дуже серйозний ризик систематичної помилки (потенційна похибка неправильної класифікації та систематична помилка спотворення), неузгодженості (неузгодженість оцінок ефекту серед 14 груп порівняння) та опосередкованості (дані про схему втручання отримані з однієї країни). Загальна вірогідність зазвичай ґрунтується на найнижчому вірогідності узгоджених критичних результатів; отже, її було оцінено як дуже низьку.

ГРН зазначила, що витрати для людей з МЛС/Риф ТБ, які отримують 9-місячну схему лікування з лінезолідом, як очікується, будуть нижчими, ніж для триваліших схем (18 місяців або довше), оскільки очікується, що витрати на лікарські засоби, догляд та моніторинг будуть нижчими.

ГРН визнала, що можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливає на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Попри те що ГРН не змогла знайти відповідні дані досліджень, ГРН використала свій колективний досвід, щоб зробити висновок про те, що використання 9-місячної схеми, ймовірно, матиме переваги через її меншу складність та меншу тривалість. ГРН дійшла висновку, що використання 9-місячної схеми з лінезолідом, ймовірно, підвищить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

ГРН визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами, а такі аспекти критичними щодо прийнятності ВРАLM/ВРАL: тривалість схеми та потреби в моніторингу безпеки лікарських засобів (що стосуються як необхідних поїздок, втрати доходу та загального порушення життя пацієнтів, так і робочого навантаження для системи охорони здоров'я) та необхідність проведення ТМЧ. ГРН дійшла висновку, що 9-місячна схема лікування з лінезолідом, ймовірно, буде прийнятною для основних зацікавлених сторін.

Співвідношення бажаних і небажаних наслідків не було ні на користь використання 9-місячної, ні на користь тривалішої 18-місячної схеми в цій групі пацієнтів. Зокрема, ГРН вважає, що між двома варіантами існує чудовий баланс із погляду користі та ризику, який є невизначеними, враховуючи загальну дуже низьку вірогідність доказів. ГРН дійшла висновку, що, хоча баланс ефектів не на користь схеми втручання або схеми порівняння, кілька інших критеріїв х критеріїв у таблицях доказів для прийняття рішень (наприклад, ресурси, прийнятність, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я та здійсненність) були на користь 9-місячної схеми.

Загалом, група дійшла висновку, що будь-яка схема може бути використана у відповідній групі пацієнтів, представлений в аналізі; вони відзначили обмеженішу відповідність критеріям пацієнтів для 9-місячної схеми та визнали, що застосування триваліших, індивідуальних схем є гнучкішим і значно ширшим підходом, що включає багато груп пацієнтів, які не відповідають критеріям застосування коротшої схеми. Ці міркування також вплинули на погодження ГРН щодо того, що рекомендація є умовною.

4.2.3 Міркування щодо підгруп

Ґрунтуючись на даних досліджень та досвіді експертів, ГРН визначила підгрупи людей, на яких ця рекомендація може вплинути інакше, ніж на більшість; ці підгрупи включали ЛЖВ, дітей, вагітних жінок, годуючих жінок, хворих на позалегеневий ТБ і пацієнтів із запущеною ТБ-хворобою. Було розглянуто нещодавню нову рекомендацію щодо застосування бедаквіліну в дітей з МЛС/Риф ТБ у віці до 6 років (31). ГРН відзначила особливі міркування щодо підгруп, наведені нижче.

Люди, які живуть з ВІЛ

Оцінені дані відповідали умовам із високою поширеністю ВІЛ; особливе значення мало те, що більшість ЛЖВ (>90%), які почали 9-місячні схеми лікування, отримували АРТ. З огляду на результати лікування, описані в аналізі, не було підстав вважати, що схема лікування вплине на ЛЖВ по-іншому. Необхідно враховувати значні

клінічні взаємодії, які можуть збільшити вплив бедаквіліну або інших препаратів з потенціалом кардіотоксичності при їх спільному застосуванні з антиретровірусними препаратами. Однак, оскільки оцінені дані не включали інформацію про зміни в схемі в результаті управління побічними реакціями на лікарські засоби або ускладнень при взаємодії між лікарськими засобами, ГРН повторила, що варто звернути увагу на будь-які можливі взаємодії між лікарськими засобами або лікарську токсичність, які, можливо, не були охоплені. Наприклад, концентрація бедаквіліну може бути знижена за допомогою ефавіренцу (їх не потрібно одночасно застосовувати) або підвищена за допомогою посиленних інгібіторів протеази (що призводить до необхідності більшої пильності в моніторингу медикаментозних ефектів на QT) (46-48). Нейропатія, підвищення активності печінкових ферментів та побічні реакції з боку ЦНС можуть бути пов'язані з прийомом препаратів для лікування ВІЛ або туберкульозу або їхньою взаємодією (49).

Діти

Набори даних включали лише невелику кількість людей віком до 15 років (n=69), що не дозволяло провести надійне порівняння як у наборах даних з ПАР (n=69 та n=7), так і в ІДП 2021 року (n=7). Однак аналіз у підгрупі віком до 15 років показав відносне збільшення успіху лікування на 42% (сВР=1,42, 95% ДІ: від 0,7 до 2,89) в підпитанні РІСО 1.1 і відносне зменшення на 5% (ВР=0,95, 95% ДІ: від 0,78 до 1,15) в підпитанні РІСО 1.2. Хоча невелика кількість учасників була віком від 10 до 15 років (19/50, 38% у групі втручання та 75/162, 46% у групі порівняння), екстраполяція результатів на дітей була визнана розумною з погляду ефективності, оскільки компоненти схеми безпечно застосовувалися у дітей на підставі інших наявних даних про застосування лінезоліду в дітей. Цю екстраполяцію вважали застосовною до дітей різного віку, беручи до уваги рекомендацію щодо використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років (31).

Вагітні та годуючі жінки

У проаналізованих дослідженнях вагітних жінок не було, а дані про підгрупи були недоступні. Етіонамід зазвичай протипоказаний при вагітності (оскільки дослідження репродуктивної функції у тварин показали несприятливий вплив на плід і немає належних і добре контрольованих досліджень на людині); це основна причина, через яку 9-місячна схема не рекомендувалася для цієї підгрупи в минулому. Є досвід застосування лінезоліду під час вагітності (50, 51). Тому для вагітних і годуючих жінок рекомендується використовувати схему з лінезолідом замість етіонаміду.

Позалегеневий ТБ

У дослідження була включена підгрупа людей з позалегеневим ТБ (81 для схеми, що містить лінезолід, та 23 для схеми, що містить етіонамід). Зважаючи на відсутність даних про опосередковані показники тяжкості або поширеність захворювання, використання цієї схеми в пацієнтів з важкими формами позалегеневого ТБ не рекомендується.

4.2.4 Міркування щодо впровадження

Відбір пацієнтів та рішення про початок 9-місячних схем

Відбір пацієнтів та рішення про початок 9-місячних схем у пацієнтів з вперше виявленим діагнозом повинні прийматися на основі поінформованого процесу ухвалення рішень, який включає уподобання пацієнта та клінічне обстеження, а також результати ТМЧ, доступні до початку лікування.

Ці схеми можуть бути кращим варіантом в порівнянні з тривалішими схемами і можуть використовуватися у тих, кому не підходять коротші схеми ВPaLM/ВPaL. Очікується, що пацієнти з підтвердженим МЛС/Риф ТБ, у яких була виключена резистентність до фторхінолонів, матимуть найбільшу користь від 9-місячних схем. Правильний відбір пацієнтів не тільки призведе до покращення результатів лікування, але також сприятиме захисту від розвитку резистентності до бедаквіліну. З цього погляду схема повинна застосовуватися лише в умовах, де можна гарантувати рутинну ТМЧ для рифампіцину та фторхінолонів.

Пацієнти повинні бути проінформовані про переваги та можливі недоліки, щоб вони могли ухвалити обґрунтоване рішення про вибір схеми. Необхідно встановити попередній вплив препаратів другого ряду, використаних у схемі, тривалістю менш ніж 1 місяць; потім його можна розглядати разом із будь-якими додатковими доступними результатами ТМЧ. На підставі наявних даних цю схему можна використовувати у пацієнтів з підтвердженим МЛС/Риф ТБ (принаймні з підтвердженою резистентністю до рифампіцину), у яких виключена резистентність до фторхінолонів, у таких ситуаціях: препарати другого ряду в схемі понад 1 місяць (якщо не підтверджено чутливість до цих препаратів) або відсутність запущеного ТБ та тяжкого позалегеневого ТБ.

Тестування медикаментозної чутливості

ТМЧ до бедаквіліну та лінезоліду є важливим міркуванням при впровадженні, яке необхідно покращити в багатьох країнах, враховуючи ширше використання цих препаратів у всіх схемах лікування МЛС/Риф ТБ та можливе подальше включення нових препаратів до схем лікування ЛС ТБ. Впровадження цих рекомендацій повинно супроводжуватися постійними зусиллями

щодо розширення доступу до ТМЧ для всіх лікарських засобів, для яких зараз доступні надійні методи, а також для розробки та впровадження методів ТМЧ для нових лікарських засобів. Доступ до **рекомендованого ВООЗ швидкого ТМЧ має важливе значення, особливо для виявлення резистентності до рифампіцину та фторхінолонів, до початку 9-місячних схем. ТМЧ на вихідному рівні підтвердить придатність до різних варіантів схеми; отже, забезпечення та зміцнення послуг з ТМЧ є важливим міркуванням щодо впровадження.** Методи ТМЧ для виявлення резистентності до бедаквіліну та лінезоліду були розроблені на доступних фенотипічних платформах і повинні застосовуватись у всіх умовах, де використовуються ці лікарські засоби. Резистентність до інших протитуберкульозних препаратів потрібно контролювати відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Одним із критеріїв невключення для всіх коротших схем у наборах даних з ПАР були мутації як у промоторній ділянці гена *inhA*, так і в ділянці гена *katG*, підтверджені за допомогою аналізу методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами (LPA). Це означає, що пацієнти були включені тільки з мутаціями гена *inhA* або тільки з мутаціями гена *katG*. LPA (MTBDRplus) і картридж Xpert MTB/XDR першого ряду можуть визначати мутації в промоторній ділянці гена *inhA* або гена *katG*; обидві мутації надають резистентності до ізоніазиду, причому рівень резистентності є низьким, коли присутні тільки мутації *inhA*, або високим рівнем, коли присутні тільки мутації гена *katG* або мутації промотора *inhA* і *katG* гена в поєднанні. Мутації промоторних ділянок гена *inhA* також асоціюються з резистентністю до етіонаміду та протіонаміду. Наявність мутацій як в промоторній ділянці гена *inhA*, так і в гені *katG* означає, що ізоніазид у високій дозі та тіоаміди не є ефективними, і тому 9-місячна схема не повинна застосовуватися. За відсутності інформації про мутацію для окремого пацієнта, рішення може бути прийнято завдяки інформації про частоту одночасного виникнення обидвох мутацій, отриманій в результаті нагляду за хіміорезистентністю (52). Фенотипічне ТМЧ для деяких лікарських засобів, що входять до схеми (тобто етамбутолу та етіонаміду), не вважається надійним та відтворюваним; тому його потрібно використовувати обережно, щоб повідомити про використання цієї схеми¹⁵.

Зараз в усьому світі здійснення ТМЧ для бедаквіліну є обмеженим; однак лабораторний потенціал має бути посилений у цій галузі, оскільки нові лікарські засоби та схеми починають застосовуватися

¹⁵ Див. список мутацій, що спричиняють резистентність, з високим ступенем вірогідності в настанові ВООЗ з використання технологій секвенування наступного покоління (2018) (53).

ширше. Національні та референс-лабораторії повинні мати відповідні реактиви для проведення ТМЧ, а також дані про розподіл МІК усіх ліній *M. tuberculosis*, які циркулюють у всьому світі. Наднаціональна мережа ВООЗ з референс-лабораторій з ТБ доступна для підтримки національних референс-лабораторій з ТБ у проведенні ТМЧ гарантованої якості. Технічна консультація ВООЗ у 2017 році встановила критичні концентрації для тесту на чутливість до фторхінолонів, бедаквіліну, деламаніду, клофазиміну та лінезоліду (35).

Підбір фторхінолонів

При виборі фторхінолонів можуть враховуватися дані з ПАР, наявні для огляду – 83% пацієнтів, проаналізованих з використанням набору даних 2017 року, отримували левофлоксацин, а решта отримували моксифлоксацин у стандартній дозі (400 мг на добу). І левофлоксацин, і моксифлоксацин показали подібну ефективність для лікування резистентного ТБ. Вибір між левофлоксацином та моксифлоксацином здійснювався з урахуванням потенційного ризику кумулятивної кардіотоксичності, використовуючи моксифлоксацин у коротшій схемі з ін'єкційними препаратами та левофлоксацин у коротшій цілковито пероральній схемі. Левофлоксацину часто віддають перевагу через трохи більший потенціал кардіотоксичності моксифлоксацину; однак левофлоксацин пов'язаний з порушеннями опорно-рухового апарату в дітей. Тому, **незалежно від вибору фторхінолону, НТП повинні впроваджувати аМБЛ в усіх пацієнтів, зарахованих до лікування ЛС ТБ (39, 54).**

Оцінка ТБ

Для визначення варіантів схеми лікування важливо знати ступінь ТБ-хвороби, крім результатів ТМЧ та інших міркувань, згаданих вище. Тяжка форма ТБ-хвороби визначається в цьому документі як наявність двобічного кавернозного ураження або значного ураження паренхіми за результатами РОГК. У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається наявністю каверн або двобічного ураження на РОГК. **Це підкреслює важливість рентгенографії органів грудної клітки як частини діагностичного та клінічного лікування пацієнтів.**

Тривалість схеми

Схема включає інтенсивну фазу тривалістю 4 місяці, яка може бути продовжена до 6 місяців, якщо до кінця четвертого місяця лікування не спостерігається бактеріологічної конверсії, та фазу продовження тривалістю 5 місяців; отже, у разі продовження схеми можуть тривати 11 місяців. У розглянутому наборі даних тривалість прийому

бедаквіліну та лінезоліду була обмежена 6 та 2 місяцями, відповідно.

Людино-орієнтований підхід

Необхідні зусилля для забезпечення підтримки пацієнтів, щоб забезпечити повне дотримання схеми лікування.

4.2.5 Моніторинг і оцінка

Пацієнтів, які отримують коротшу схему лікування МЛС ТБ, потрібно контролювати під час лікування, використовуючи графіки відповідних клінічних та лабораторних досліджень, які успішно застосовувались у попередніх дослідженнях коротших схем у польових умовах та в програмних умовах у ПАР.

ГРН наголосила на необхідності посилення та розширення доступу до ТМЧ, а також необхідності моніторингу та нагляду за появою резистентності, зокрема до бедаквіліну та всіх лікарських засобів другого ряду в коротших схемах, для яких доступні надійні ТМЧ.

Графік бактеріологічного моніторингу в ПАР охоплював як дослідження мазка, так і посів, що проводяться щомісяця. Тому відповідь на лікування потрібно контролювати за допомогою щомісячної мікроскопії мазка мокротиння та посіву (в ідеалі з однаковою частотою). Це схоже на графік бактеріологічного моніторингу, рекомендований для довших схем (розділ 3). Якщо можливо, також важливо спостерігати за пацієнтами за 12 місяців після завершення лікування щодо можливого рецидиву, зокрема за допомогою посіву мокротиння та мазка.

Грунтуючись на вказівках у сучасній літературі та колективному досвіді, ГРН рекомендувала таке щодо моніторингу та оцінки безпеки та ефективності 9-місячних схем:

- застосування обидвох схем потребує використання рутинного ТМЧ як для відбору пацієнтів, але й моніторингу набуття резистентності (потрібно розглянути можливість збору штамів для секвенування);
- хоча оцінені дані не виявили жодних серйозних сигналів ризику, системи aDSM повинні бути функціональними для проведення суворого активного моніторингу побічних ефектів та своєчасного виявлення, управління та повідомлення про підозрювану або підтверджену токсичність лікарських засобів;
- програми повинні мати доступ до надійних ТМЧ для бедаквіліну та лінезоліду, якщо бактеріологічна конверсія не спостерігається наприкінці четвертого місяця лікування та після 2 місяців продовження – в ідеальній ситуації в цих схемах будуть доступні ТМЧ для всіх препаратів другого ряду; і
- ширше застосування 9-місячних схем наголошує на

важливості лікарських форм, зручних для дітей. Програми та їхні партнери повинні забезпечити постійну доступність сучасних лікарських форм, зручних для дітей, щоб забезпечити безперешкодне впровадження у цій підгрупі пацієнтів.

Коментар робочої групи: в Україні призначення будь-яких інших короткострокових повністю пероральних схем лікування МЛС/Риф-ТБ, що по складу та тривалості відрізняються від рекомендацій, наведених у розділі 4.2. можливо виключно в умовах операційних досліджень

Розділ 4.3. Довгострокові схеми лікування МЛС/Риф ТБ Рекомендації

№	Рекомендація
3.1	У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилося, якщо застосування бедаквіліну припинено. Якщо використовуються тільки один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схема лікування не може бути складена із лише препаратів груп А і В, додаються препарати групи С. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.2	Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ.
3.3	Левофлоксацин або моксифлоксацин потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i>
3.4	Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування мультирезистентного туберкульозу (МЛС ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i> Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> У дітей з МЛС/Риф ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін . <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.5	Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i>

3.6	Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ за тривалішими схемами. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.7	Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.8	Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. <i>(Умовна рекомендація, помірної вірогідності доказів)</i> У дітей із МЛС/Риф ТБ віком до 3 років деламанід можна застосовувати в складі триваліших схем лікування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.9	Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.10	Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)¹⁶</i>
3.11	Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.12	Етіонамід або протіонамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. <i>(Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.13	Пара-аміносаліцилову кислоту можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. <i>(Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.14	Клавуланова кислота повинна бути включена до лікування пацієнтів із МЛС/Риф ТБ у триваліших схемах. <i>(Настійна рекомендація проти використання, низька вірогідність доказів)¹⁶</i>
3.15	У пацієнтів із МЛС/Риф ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість лікування 18-20 місяців ; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>

¹⁶ Іміпенем-циластатин та меропенем вводять із клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах, поєднаних з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не має використовуватися без іміпенемциластатину або меропенему.

3.16	Серед пацієнтів з МЛС/Риф ТБ, які одержують триваліші схеми лікування, для більшості пацієнтів пропонується тривалість лікування 15–17 місяців після конверсії посіву ; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.17	Серед пацієнтів з МЛС/Риф ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців ; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>

У таблиці 3.1 наведено докладну інформацію про групування лікарських засобів, рекомендованих до застосування в триваліших схемах лікування МЛС ТБ, але групи наведені нижче для наочності:

- група А — левофлоксацин або моксифлоксацин, бедаквілін та лінезолід;
- група В — клофазимін та циклосерин або теризидон; і
- група С — етамбутол, деламанід, піразинамід, імipенем-циластатин або меропенем, амікацин (або стрептоміцин), етіонамід або протіонамід та пара-аміносаліцилова кислота.

4.3.1 Обґрунтування та доказові дані

Цей розділ стосується рекомендацій щодо схем лікування МЛС/Риф ТБ, які мають більшу тривалість, ніж схеми, описані в розділах 4.1 та 4.2.

Запитання РІСО

Рекомендації в цьому розділі стосуються питань РІСО, сформульованих у 2018 та 2019 роках. Питання, сформульовані у 2018 році, були такими:

Запитання РІСО 3–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018): Які індивідуальні препарати мають більше шансів на поліпшення результатів у пацієнтів із МЛС ТБ при формуванні частини тривалішої схеми, відповідно до настанови ВООЗ?

Запитання РІСО 4–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018): У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи покращуються результати безпеки з менш чи більш ніж п'ятьма ефективними препаратами в інтенсивній фазі?

Запитання РІСО 5–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018): У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи покращуються результати безпеки з інтенсивною фазою, коротшою або довшою за 8 місяців?

Запитання РІСО 6–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018): У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи покращуються результати безпеки з інтенсивною фазою, коротшою або довшою за 20 місяців?

Запитання РІСО 7–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018): У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, яка мінімальна тривалість лікування після конверсії посіву, що може покращити результати?

Два актуальних запитання РІСО, що розглядалися ГРН для оновлення 2020 року:

Запитання РІСО 8–2019 (МЛС/Риф ТБ, 2019): У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ чи схема лікування, що містить бедаквілін протягом більше ніж 6 місяців, покращує результати безпеки в порівнянні з бедаквіліном протягом до 6 місяців як частина триваліших схем, які в інших випадках відповідають рекомендаціям ВООЗ?

Запитання РІСО 9–2019 (МЛС/Риф ТБ, 2019): У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ чи одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду покращує результати безпеки в порівнянні з іншими варіантами схем лікування, що відповідають рекомендаціям ВООЗ?

Два додаткові запитання РІСО були розглянуті у 2021 році в межах ГРН, сформованої для оновлення настанови з ведення ТБ в дітей (31):

Запитання РІСО 1–2021 (ТБ в дітей, 2021): У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ віком до 6 років чи потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ, без бедаквіліну?

Запитання РІСО 2–2021 (ТБ в дітей, 2021): У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ віком до 3 років чи потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить деламанід, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ, без деламаніду?

Рекомендації щодо розробки триваліших схем МЛС ТБ випускаються ВООЗ протягом кількох років і впроваджуються у багатьох країнах світу (1, 8, 11, 12). Рекомендації у цьому розділі охоплюють усі форми МЛС/Риф ТБ; вони включають лікування пацієнтів з ізоніазид-резистентними, рифампіцин-чутливими штамами (тобто Риф ТБ), або з додатковою резистентністю до ізоніазиду (тобто МЛС ТБ), або з резистентністю до інших лікарських засобів (тобто пре-ШЛС або ШЛС ТБ). Усім пацієнтам з ТБ – дітям або дорослим, у яких діагностовано рифампіцин-резистентні штами може бути призначена схема лікування МЛС/Риф ТБ (12).

Імовірність успіху лікування пацієнтів з МЛС/Риф ТБ за триваліших схем залежить від чинників, пов'язаних з пацієнтом і штамом ТБ (наприклад, тяжкість захворювання, резистентність та супутні захворювання), а також від доступу до медичної допомоги (наприклад, схеми з достатньою кількістю ефективних препаратів, препарати належної якості, лікування побічних явищ та підтримка пацієнтів). Відомо, що триваліші схеми лікування з достатньо ефективними препаратами збільшують імовірністьвилікування та зменшують ризик смертності у дорослих та дітей (55-58).

Склад триваліших схем регулюється підбором окремих лікарських засобів, що вважаються ефективними, й необхідністю комбінувати достатню кількість лікарських засобів, щоб максимально збільшити ймовірністьвилікування рецидивів без підвищення токсичності. Схеми можуть мати стандартизований (фіксований) склад або бути індивідуальним для потреб пацієнта. триваліші схеми лікування зазвичай тривають 18-20 місяців або більше; цей документ надає рекомендації щодо тривалості таких схем, оновлені після випуску настанови ВООЗ 2011 року (8). Підсумовуючи це, у 2018 році для більшості пацієнтів було запропоновано загальну тривалість лікування 18-20 місяців і тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву; тривалість може була змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію.

Доказова база та аналізи

Напередодні обговорення ГРН у 2018 році ВООЗ оприлюднила публічний заклик щодо отримання індивідуальних даних пацієнтів із МЛС/Риф ТБ разом із результатами лікування (59). Метааналіз ІДП у дорослих та дітей, які отримували триваліші схеми лікування МЛС ТБ, дозволяє вивчити корисні кореляції результатів, включаючи склад схеми (55-57). Доказова база ефективності багатьох лікарських засобів, що застосовуються в схемах лікування МЛС ТБ, спирається на метааналіз ІДП 2018 р. Своєю чергою, метааналіз ІДП значною мірою спирається на обсерваційні дослідження, лише в яких використовували рандомізовані контрольовані дизайни (18); отже, загальна якість доказових даних часто оцінюється як низька або дуже низька. Джерела даних, які використала ГРН для відповіді на запитання РІСО в цьому розділі, наведені нижче.

Запитання РІСО 3–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018) (вибір окремих лікарських засобів)

По-перше, для аналізу успіху лікування, невдачі лікування, рецидиву та смертності для окремих лікарських засобів у триваліших схемах було використано метааналіз ІДП 2018 року, з використанням 13104 медичних карток із 53 досліджень у 40 країнах. ІДП 2018 року містить нові набори даних за останні роки в декількох країнах, включаючи великий набір даних з ПАР з багатьма пацієнтами, які отримували схеми, що містять бедаквілін. По-друге, для аналізу побічних явищ, що призвели до скасування окремих лікарських засобів у триваліших схемах, було використано підмножину 5450 медичних карток із 17 досліджень в ІДП 2018 року, доповнену додатковою інформацією з 10 інших досліджень, які повідомляли лише про побічні явища на один із препаратів: бедаквілін (n=130), лінезолід (n=508) або карбапенеми (n=139).

На додаток до цих даних, ГРН 2018 року також оцінила неопубліковані результати випробування фази 3 деламаніду 213 (60, 61), а також дані про безпеку та фармакологічний вплив неопублікованих досліджень бедаквіліну (фази 2 ТМС207-С211 та фази 1–2 ІМРААСТ Р1108) та

деламаніду в дітей (фази 1 242–12–245, фази 1 242–12–232, фази 2 242–07–204 та фази 2 242–12–233). ГРН 2018 року також здійснила пошук літератури для дослідження результатів пацієнтів, які отримували інші препарати, а не ті, що включені до настанови 2016 року (наприклад, перхлозон, гамма-інтерферон та сутезолід).

Запитання RICO 4–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018) (кількість лікарських засобів, які, ймовірно, є ефективними)

Для аналізу успіху лікування, невдачі лікування, рецидиву та смертності, для оптимальної кількості лікарських засобів для включення до триваліших схем, дані були отримані з підмножини 8 957 пацієнтів у 47 дослідженнях, включених до ІДП, використовуваних для відповіді на запитання RICO 2–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018) вище. З них для 3 570 пацієнтів у 16 дослідженнях була наявна інформація про дату початку та завершення застосування лікарських засобів, у яких повідомлялося про ТМЧ, а для 5 387 пацієнтів у 31 дослідженні була наявна інформація про окремі лікарські засоби, що застосовуються як у інтенсивній фазі, так і у фазі продовження лікування, а також результати ТМЧ. Оскільки це питання зосереджувалося на кількості лікарських засобів в інтенсивній фазі, пацієнти, які не отримували ін'єкційний препарат або у яких початкова інтенсивна фаза не визначалася, не були включені (n=476). Пацієнти, які отримали статус «вилікувані» або «лікування завершено», але отримали менше 18 місяців лікування – мінімальна тривалість для триваліших схем, рекомендованих ВООЗ у минулому – також не були включені (n=346). Якщо була можливість провести ТМЧ, засіб вважався ефективним, якщо результати виявляли чутливість, і засіб вважався неефективним, якщо результати виявляли резистентність. Існували дві ситуації відсутності результатів ТМЧ. По-перше, якщо поширеність резистентності до цього засобу становила менш ніж 10 % у тій самій групі пацієнтів (тобто з тієї ж країни чи дослідницького центру, в межах однієї країни, або загалом у всіх центрах, якщо місцеві дані не були доступні), тоді цей препарат вважався ефективним. Ця ситуація стосується таких препаратів: циклосерин або теризидон, лінезолід, клофазимін, бедаквілін, карбапенеми і деламанід. По-друге, якщо поширеність резистентності до цього засобу становила більше або дорівнювала 10 % у тій самій групі пацієнтів (тобто з тієї ж країни чи дослідницького центру, в межах однієї країни, або загалом у всіх центрах, якщо місцеві дані не були доступні), то підставлені результати ТМЧ використовувалися для визначення ефективності у разі відсутності ТМЧ. Якщо результат ТМЧ виявив чутливість, то засіб вважався ефективним; якщо результат ТМЧ виявив резистентність, то засіб не вважався ефективним. Ця ситуація стосувалася таких засобів: піразинамід, етамбутол, ін'єкційні препарати другого ряду, фторхінолони, пара-аміносаліцилова кислота, етіонамід та протіонамід. Під час підрахунку кількості лікарських засобів, які можуть бути

ефективними (незалежно від результату ТМЧ, що може бути доступним), такі засоби не були включені: ізоніазид (включаючи високу дозу ізоніазиду), рифампіцин, рифабутин, тіоацетазон, амоксицилін-клавуланат та макролідні антибіотики.

Підмножини основного метааналізу ІДП 2018 р., що включав загалом 13 104 пацієнтів із 53 досліджень у 40 країнах, були проаналізовані щодо ризику невдачі лікування та рецидиву порівняно з успіхом, пов'язаних з різною тривалістю в цих трьох рекомендаціях щодо тривалості лікування (див. ВООЗ вебдодаток 3 та ВООЗ вебдодаток 4 для таблиць GRADE та ВООЗ вебдодаток 6 для плану аналізу). Пацієнтів спостерігали щодо рецидиву, але кількість пацієнтів із рецидивом було відносно невеликим. Три підмножини ІДП для запитань РІСО 5, 6 та 7 -2018 обговорюються нижче.

Аналіз запитання РІСО 5–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018) (різна тривалість інтенсивної фази)

Первинний аналіз використовував підмножину медичних карток 3 750 пацієнтів із 42 обсерваційних досліджень, з яких 2 720 отримували індивідуалізовану схему лікування МЛС ТБ, а 1 030 – стандартизовані схеми лікування МЛС ТБ. З 13 104 карток в основних ІДП 9354 картки не були включені з таких причин: втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (n=2261), смерть (n=2043), пацієнти не отримували ін'єкційний препарат (n=1094), немає інформації про тривалість застосування ін'єкційного препарату (n=2 341), кількість лікарських засобів, які можуть бути ефективними, становить менш як п'ять або менш ніж чотири плюс піразинамід (n=1 450) та тривалість застосування ін'єкційного препарату становить понад 20 місяців (n=165).

Запитання РІСО 6–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018 р.) (про тривалість лікування)

Доказові дані щодо інформування запитання РІСО 6–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018) були отримані з підмножини 6 356 пацієнтів з 51 обсерваційного дослідження для первинного аналізу. З 6 356 пацієнтів 5 352 отримували індивідуалізовану схему лікування МЛС ТБ, а 1 004 – стандартизовану схему лікування МЛС ТБ. З 13 104 медичних карток в основних ІДП 6 748 карток не були включені з таких причин: втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (n=2 261), смерть (n=2 043), дані про тривалість лікування відсутні (n=230), кількість лікарських засобів, які можуть бути ефективними, становить менш як п'ять або менш ніж чотири плюс піразинамід (n=2 072), тривалість лікування становить менше ніж 6 місяців (n=52) та тривалість лікування більша чи дорівнює 36 місяців (n=90).

Запитання РІСО 7–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018 р.) (про тривалість лікування після конверсії посіву)

Аналіз для відповіді запитання РІСО 7–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018) був проведений на підможині 4 175 пацієнтів з 39 обсерваційних досліджень. Усі, крім трьох з 4 175 пацієнтів отримували індивідуалізовану схему. Причини невключення 8 929 карток з основного набору даних були такими: втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (n=2 261), смерть (n=2 043), тривалість лікування не повідомлялася (n=230), інформація про посів не повідомлялася (n=1 945), вихідний посів негативний (n=754), пацієнт ніколи не мали конверсії посіву (n=426), кількість лікарських засобів, які можуть бути ефективними, становить менш як п'ять або менш ніж чотири плюс піразинамід (n=1 215), тривалість лікування становить менш ніж 6 місяців (n=4), тривалість лікування більше або дорівнює 36 місяців (n=49) та конверсія посіву після лікування (n=2).

Запитання РІСО 1–2019 (МЛС/Риф ТБ, 2019) (застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців)

Для аналізу успіху лікування, невдачі лікування, рецидиву та смертності при застосуванні бедаквіліну більше ніж 6 місяців дані були отримані з обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» — загальний набір даних, що включає загалом 1 094 пацієнтів з 13 країн (62)¹⁷. Дані аналізували, щоб відповісти на це запитання, та включали пацієнтів з когорти обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ», які отримували бедаквілін щонайменше 6 місяців, почали застосовувати бедаквілін протягом першого місяця епізоду лікування та не отримували деламанід одночасно з бедаквіліном під час лікування, і пацієнтів з успішністю лікування – з тих, хто отримав лікування не менше 17,5 місяця. Всього 515 пацієнтів відповідали цим критеріям. До групи втручання належали 242 пацієнти, які отримували бедаквілін загалом більше 203 днів¹⁸, і їх порівнювали з 273 пацієнтами, які отримували бедаквілін загалом 168-203 дні. Додаткові джерела даних, що розглядаються ГРН 2019 року, включали когорту з 112 пацієнтів з Білорусі, які отримували бедаквілін (з них двоє мали неналежну інформацію про лікування та були виключені), і когорту з 123 пацієнтів з організації «Лікарі без кордонів» (MSF) в Узбекистані, які отримували бедаквілін (один пацієнт не був включений через недостатню інформацію про лікування). З цих 232 відповідних пацієнтів 65 отримували бедаквілін більше 203 днів, а 72 – бедаквілін протягом 168-203 днів. Первинний аналіз містив лише дані обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ».

Запитання РІСО 2–2019 (МЛС/Риф ТБ, 2019) (застосування бедаквіліну та деланаміду разом)

Для аналізу успіху лікування, невдачі лікування, рецидиву та смертності

¹⁷ Ці країни – Вірменія, Бангладеш, Білорусь, Корейська Народно-Демократична Республіка, Ефіопія, Грузія, Індонезія, Казахстан, Кенія, Лесото, М'янма, Пакистан та Перу.

¹⁸ 203 дні було обрано як граничне значення, оскільки міжмодальне значення застосування бедаквіліну для всіх пацієнтів в обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ»; граничне значення було не 6 місяців точно, а 203 дні.

при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду дані були отримані з тієї самої когорти пацієнтів із обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ», яка надала інформацію для відповіді на запитання RICO 1–2019. Однак у цьому наборі даних лише 92 пацієнти отримували обидва препарати разом протягом будь-якого періоду часу, та ще менше пацієнтів почали застосовувати бедаквілін та деламанід одночасно та протягом першого місяця лікування (n=35). Ще троє пацієнтів отримували супутній бедаквілін та деламанід до кінця першого місяця лікування; загальна кількість становила 38. Решта 57 пацієнтів розпочали лікування двома препаратами більше 30 днів, тому їх не включили. Додаткові джерела даних являли собою когорту з 100 пацієнтів, які отримували лікування бедаквіліном у Мумбаї, Індія (з проекту, що підтримується MSF), з яких 86 отримали певну форму супутнього лікування бедаквіліном та деламанідом під час терапії; 62 з 86 розпочали лікування двома препаратами протягом 30 днів, а 46 із 62 почали застосовувати обидва препарати протягом першого місяця епізоду лікування. Отже, загальна група втручання становила 84 пацієнта: 38 із когорти обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» та 46 – із набору даних у Мумбаї. Через обмежені наявні дані джерела даних для групи порівняння були отримані з обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» та наборів даних з Білорусі, Мумбаї та Узбекистану. В ІДП не було достатньої кількості пацієнтів для будь-яких значущих аналізів (n=4 пацієнти, які отримували бедаквілін та деламанід разом). До первинної групи порівняння належав 401 пацієнт (n=302 за результатами обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ», n=82 з набору даних з Білорусі, n=17 з набору даних з Узбекистану і n=0 з набору даних з Мумбаї). Ці пацієнти почали застосовувати бедаквілін протягом першого місяця лікування та не отримували бедаквілін більше ніж 6 місяців. Вторинна група порівняння була отримана в результаті обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» і становила 102 пацієнти, які отримували деламанід протягом першого місяця лікування та які не отримували деламаніду протягом тривалого періоду. Жоден пацієнт із наборів даних з Білорусі, Мумбаї чи Узбекистану протягом цієї тривалості не отримував деламанід. Медіанна тривалість одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду серед 84 пацієнтів групи втручання становила 18,5 місяця (IQR: 9 місяців, 21 місяць).

Наведені додаткові дані охоплювали дані про безпеку, отримані у Випробуванні деламаніду та бедаквіліну проти резистентного туберкульозу (DELIBERATE) (AIDS Clinical Trials Group A5343). Випробування DELIBERATE – це рандомізоване, відкрите, фармакокінетичне випробування безпеки з трьох груп, проведене в дослідницьких центрах у ПАР та Перу. Щоб відповідати критеріям участі, пацієнти повинні були мати 18 років і більше, МЛС ТБ легень (або монорезистентність до рифампіцину), отримувати лікування МЛС ТБ, але

без клофазиміну та моксифлоксацину, заміненого левофлоксацином та вихідне значення інтервалу QTcF менш ніж 450 мс. Окрім схеми лікування МЛС ТБ з описаними вище умовами, схеми, які використовувались у трьох групах дослідження, включали додавання бедаквіліну 400 мг один раз на добу протягом 2 тижнів, потім 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів; додавання деламаніду 100 мг двічі на добу протягом 24 тижнів; і додавання як бедаквіліну, так і деламаніду. Основною метою випробування було порівняння середньої зміни QTcF від вихідного рівня (в середньому протягом 8-24 тижнів), коли бедаквілін та деламанід застосовували разом із середньою зміною, яка спостерігалася, коли кожен препарат застосовувався окремо.

На додаток до даних, розглянутих для запитань РІСО 1–2019 та 2–2019, ГРН 2019 року були надані та переглянуті дані дослідження в ПАР щодо застосування бедаквіліну під час вагітності. Це обсерваційне когортне дослідження включало інформацію про 108 вагітних жінок із Риф ТБ, які були зараховані з однієї референс-лікарні МЛС/Риф ТБ в ПАР в період з січня 2013 до грудня 2017 року. У межах схеми лікування МЛС/Риф ТБ 58 жінок отримували бедаквілін; їх порівнювали з 50 жінками, у яких в схемі лікування не було бедаквіліну. Жінки в цьому дослідженні народили 109 живих немовлят, з них 49 отримали вплив бедаквіліну внутрішньоутробно, а 60 – ні. Клінічні дослідження проводилися за 2, 6 та 12 місяців після народження, щоб підтвердити результати немовлят. Основна мета дослідження полягала в тому, щоб зафіксувати результати лікування, вагітності та немовлят серед жінок, яких лікували від Риф ТБ за допомогою протитуберкульозних препаратів другого ряду під час вагітності.

Переглядаючи доказові дані та формулюючи рекомендації, ГРН 2019 року враховувала необхідність охоплення в настанові для ключових підгруп, які були недостатньо представлені в метааналізі ІДП 2018 року, зокрема дітей. Якщо дані про дітей були не доступні, доказові дані дорослих були екстрапольовані до дітей. Найкращі наявні доказові дані були використані для формування рекомендацій щодо схеми, яка має високий показниквилікування без рецидивів, і знижує ймовірність смертності та виникнення додаткової резистентності при мінімізації ризиків. ГРН 2019 року знала про метааналіз ІДП про МЛС ТБ у дітей з 975 клінічно діагностованими або бактеріологічно підтвердженими випадками ТБ легень або позалегенового ТБ, які були використані для формування рекомендацій щодо лікування 2016 року (56). Діти із ШЛС ТБ (визначення до 2021 року) не були включені в цей аналіз (n=36), оскільки їхні схеми лікування не вважалися порівнянними зі схемами інших пацієнтів із МЛС ТБ, а їхня кількість була занадто низькою для незалежного аналізу. Під час складання цього набору даних РКВ не були включені (або відомі), і загальну вірогідність оцінки впливу, що ґрунтувалася на цих доказових даних, було визнано дуже низькою. Однак у липні 2019 року ГРН 2019 року були

надані попередні дані з випробування DELIBERATE для часткової відповіді на запитання PICO 9; загальна вірогідність оцінки впливу цього дослідження була визнана низькою.

Запитання PICO 1–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) (застосування бедаквіліну у пацієнтів з МЛС/Риф ТБ віком до 6 років)

Щоб відповісти на запитання PICO про використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років, ГРН 2021 проаналізувала дані двох випробувань фази 2 (TMC207-C211 та IMPAACT P1108). TMC207-C211 — це відкрите одногрупове дослідження фази 2 для оцінки фармакокінетики, безпеки, переносності та антимікобактеріальної активності бедаквіліну в комбінації з фоновою схемою лікування МЛС ТБ для лікування дітей та підлітків у віці 0-17 років з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим формами позалегеневого МЛС ТБ¹⁹. IMPAACT P1108 — це дослідження фази 1-2 щодо визначення дози з модифікованою віковою деескалацією для оцінки фармакокінетики, безпеки та переносності бедаквіліну в комбінації з оптимізованими індивідуалізованими схемами лікування МЛС ТБ у дітей, що живуть з ВІЛ, та неінфікованих дітей з клінічно діагностованим або підтвердженим легенеvim (внутрішньогрудним) та окремими формами позалегеневого МЛС ТБ²⁰.

Дані, проаналізовані з TMC207-C211, відповідали дітям віком 5–18 років, а дані з IMPAACT P1108 включали дітей віком 0–6 років; тому огляд даних з фармакокінетики та безпеки був зосереджений здебільшого на даних IMPAACT P1108. Попри те що розмір вибірки доступних проміжних даних для огляду був невеликим (n=12), ГРН 2021 року дійшла висновку, що в дітей віком від 0 до 6 років сигнали безпеки з боку серця не відрізнялися від тих, про які повідомлялося в дорослих. Популяційні фармакокінетичні моделі, отримані в обидвох дослідженнях, дозволяють припустити, що впливу препарату, що спостерігається в дорослих, може бути досягнутий у більшості дітей, які отримують бедаквілін, хоча може знадобитися деяка корекція дози залежно від віку та маси тіла дитини.

Крім того, було описово проаналізовано дані ІДП для дітей з МЛС/Риф ТБ (24 231 медична картка зі всіх шести регіонів ВООЗ, більшість з Індії та ПАР). Пошук проводився у квітні 2020 року. Трохи менше ніж 20 000 цих медичних карток були використані для парного аналізу результатів лікування дітей, які отримували лікування від ЛС ТБ. В аналіз було включено 40 дітей віком до 6 років та 68 дітей віком від 6 до 12 років, які отримували бедаквілін. У парному аналізі бедаквілін значно асоціювався з

¹⁹ Фармакокінетичне дослідження для оцінювання антимікобактеріальної активності TMC207 у комбінації з фоновою схемою препаратів проти мультирезистентного ТБ (МЛС ТБ) для лікування дітей/підлітків з МЛС ТБ легень (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354014>, станом на 21 січня 2022 р.).

²⁰ P1108. Відкрите одногрупове дослідження фази I/II для оцінювання фармакокінетики, безпеки та переносності бедаквіліну (BDQ) у комбінації з оптимізованою індивідуальною терапією мультирезистентного ТБ (МЛС ТБ) у ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-неінфікованих дітей і підлітків з МЛС ТБ (<https://www.impaactnetwork.org/studies/p1108>, станом на 21 січня 2022 р.).

коротшою тривалістю та нижчим сВР використання ін'єкційних протитуберкульозних препаратів. Статистично значущої різниці в результатах успіху лікування між дітьми до 6 років, які отримували цілковито пероральну схему на основі бедаквіліну, і дітьми, які не отримували бедаквілін, не було (89% проти 97%, $P=0,9$). Вважалося можливим залишкове спотворення (включаючи спотворення за показаннями).

Зручна для дітей форма бедаквіліну (20 мг таблетки без оболонки) використовується в дослідженні C211 компанії «Янссен» (Janssen) для дозування в дітей віком до 5 років, а також незабаром використовуватиметься в оновленому протоколі дослідження ІМРААСТ Р1108 (на сьогодні в цьому дослідженні використовували лікарську форму 100 мг у всіх вікових групах). Досліджень прямого порівняння з вивчення біоеквівалентності 20 мг і 100 мг бедаквіліну не проводилося. Непряме порівняння біоеквівалентності показало, що обидві таблетовані лікарські форми мають однакову біодоступність і можуть використовуватися взаємозамінно в одній і тій самій дозі. Результати дослідження роздавлювання бедаквіліну (63) також показали, що біодоступність таблеток бедаквіліну, супендованих у воді, була такою самою, як і у таблеток, що проковтуються.

Запитання РІСО 2–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) (застосування деламаніду в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ віком до 3 років)

Щоб відповісти на це запитання РІСО про використання деламаніду в дітей віком до 3 років, ГРН 2021 року проаналізувала дані фази 1 відкритого дослідження з віковою деескалацією, призначеного для оцінки фармакокінетики, безпеки та переносності деламаніду, двічі на добу протягом 10 днів у дітей з МЛС/Риф ТБ, які отримували лікування за оптимізованою фоновою схемою (протокол 242–12–232)³² та у відповідному відкритому додатковому дослідженні (протокол 242–12–233)³³. Були розглянуті дані з когорт 1 (вік 12-17 років), 2 (вік 6-11 років), 3 (вік 3-5 років) та 4 (вік 0-2 роки) для обидвох протоколів. Вплив у віковій групі від 0 до 2 років був нижчим, ніж у дітей віком від 3 років і старше, що потребує підходу моделювання або симуляції до дозування. У дітей віком від 0 до 2 років не спостерігалося сигналів безпеки з боку серця, відмінних від тих, про які повідомлялося у дорослих. Однак при розгляді цих результатів потрібно враховувати, що діти зазнавали меншого впливу лікарських засобів, ніж дорослі. Фармакодинамічне моделювання показало, що клінічно значущі зміни інтервалу QT (тобто подовження) малоімовірні в дітей віком до 3 років, навіть якщо для досягнення впливу препарату, порівнянного з таким у дорослих, використовувалися вищі дози.

Ефекти з боку ЦНС (парестезія, тремор, занепокоєння, депресія та безсоння) були включені до інструкції для медичного застосування деламаніду як для дорослих, так і для дітей як важливі потенційні проблеми 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 поширеніший серед дітей, ніж серед дорослих: 15 повідомлень від 14 дітей віком від 2 до 16 років в Індії, Філіппінах, ПАР, Таджикистані та Україні. Серед дітей, які зіткнулися з цим сигналом безпеки, були діти формами ТБ з широкою лікарською стійкістю (МЛС/ШЛС ТБ), яких лікували деламанідом відповідно до програмних умов (12 звітів), та діти, включені до клінічного випробування з вивчення застосування деламаніду для профілактики ТБ (3 звіти). Сім із 15 звітів стосувалися дітей, які також отримували циклосерин (в програмних умовах). ГРН наголосила на важливості побічних реакцій з боку ЦНС у дітей молодшого віку, враховуючи динамічний розвиток їхнього мозку. На додаток до даних випробувань описово були проаналізовані дані ІДП для дітей з ЛС ТБ (24 231 медична картка зі всіх шести регіонів ВООЗ, більшість з Індії та ПАР). Пошук проводився у квітні 2020 року. Трохи менше ніж 20 000 цих медичних карток були використані для парного аналізу результатів лікування дітей, які отримували лікування від ЛС ТБ. У ІДП для дітей з ЛС ТБ було включено лише семеро дітей віком до 3 років, які отримували деламанід, 14 дітей віком 3–6 років та 69 дітей віком 6–12 л. ет. Усі 21 дитина віком до 6 років були успішно проліковані. Кількість дітей була недостатньою для аналізу порівняння.

4.3.2 Примітки

У межах ГРН 2018 оцінювався індивідуальний внесок лікарських засобів, які використовуються у триваліших схемах лікування МЛС ТБ, на результати лікування пацієнтів, переважно з використанням оцінок ефекту, отриманих у метааналізі ІДП 2018 року та дослідженні 213 (деламанід) для запитання RICO 3–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018) (див. вебдодаток 3 для відповідних зведень доказових даних GRADE з кожного лікарського засобу та вебдодаток 4 для таблиць доказів для прийняття рішень). Після ретельної оцінки відносної користі та ризику для кожного лікарського засобу було надано рекомендації, які були поділені на три групи (див. таблиці 3.1, 3.2 та 3.3).

- **Група А:** фторхінолони (левофлоксацин та моксифлоксацин), бедаквілін та лінезолід вважаються високоефективними та настійно рекомендуються для включення в усі схеми, якщо вони не протипоказані.
- **Група В:** клофазимін та циклосерин або теризидон умовно рекомендовані як препарати другого вибору.
- **Група С:** охоплювала всі інші лікарські засоби, які можна використовувати, якщо схема не може бути складена препаратами групи А або групи В. Препарати групи С класифікуються за відносним співвідношенням користь/ризик, які зазвичай очікують від кожного з них.

Іншими лікарськими засобами, які не входять до груп А-С, є:

- **Канаміцин та капреоміцин** — ці препарати були пов'язані з гіршими результатами під час їхнього застосування, і тому їх більше не рекомендують застосовувати в схемах лікування МЛС ТБ.
- **Гатифлоксацин та ізоніазид** з високою дозою та **тіоацетазон** — гатифлоксацин та ізоніазид з високою дозою застосовували тільки у

небагатьох пацієнтів, а тіоацетазон взагалі не застосовувався. Зараз препарати гатифлоксацину гарантованої якості недоступні після його відкликання з ринку через побоювання з приводу дисглікемії. Тіоацетазон навряд чи підлягає використанню у сучасних триваліших схемах і наразі він не доступний у вигляді лікарської форми гарантованої якості. Ізоніазид з високою дозою може підлягати використанню у пацієнтів з підтвердженою чутливістю до ізоніазиду (див. розділ 3.4).

- **Клавуланова кислота** – цей препарат потрібно включати в схеми лікування МЛС/Риф ТБ лише як супутній препарат до карбапенемів (імпінем-циластатин та меропенем). При використанні в такий спосіб її потрібно вводити з кожною дозою карбапенему, і не потрібно вважати додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом.

Жодних рекомендацій щодо перхлозону, гамма-інтерферону або сутезоліду не було через відсутність остаточних даних про результати лікування пацієнтів у відповідних дослідженнях.

Коментар Робочої Групи:

Станом на 01.01.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою «тіоацетазон» в Україні не зареєстровано.

Стосовно застосування бедаквіліну пацієнтам віком до 18 років та враховуючи що профілі впливу-відповіді (ефективності) можуть бути екстрапольовані від дорослих до дітей, ГРН дійшла висновку, що дози, які оцінювали в дітей та підлітків у двох випробуваннях (фаза 2 випробування ТМС207-С211 та фаза 1 -2 Р1108; див. додаток 5), не призводять до впливу, що призвів би до підвищеного ризику невдачі лікування пацієнтів віком 6-17 років. Ризик безпеки для дітей віком від 6 років, які брали участь у випробуваннях, всіх з яких були ВІЛ-негативними та мали обмежений вплив інших препаратів, що подовжують інтервал QT, не перевищував ризик у дорослих. Змінність, характерна для обмеженого розміру вибірки, виключала коментар щодо впливу-відповіді (безпеки). ГРН 2018 року також дійшла висновку, що міркування щодо співвідношення користь/ризик для застосування бедаквіліну в пацієнтів віком 6-17 років подібні до тих, що розглядаються для дорослих, але наголосили на необхідності отримання додаткових даних, перш ніж розглянути питання щодо оновлення цієї рекомендації до «настійної».

Огляд ГРН у 2021 році показав, що баланс між сприятливими та несприятливими ефектами, ймовірно, на користь використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років. ГРН 2021 року підкреслила що переваги можуть змінюватись залежно від конкретних умов та характеристик пацієнтів, наприклад від статусу харчування. 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 поїздки, менше часу, проведеного у клініках, та менше побічних явищ). Крім того, ГРН дійшла 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 здійсненості буде пов'язаний із необхідністю моніторингу безпеки (тобто доступу до ЕКГ, а також наявності персоналу для моніторингу). Проте група дійшла висновку, що використання бедаквіліну в дітей молодшого віку, ймовірно, здійсненне.

Щодо використання деламаніду в дітей віком до 6 років, огляд ГРН 2018 р. ухвалив, що — на підставі результатів, отриманих у дорослих, а також розглянутих фармакологічних даних та даних з безпеки — екстраполяція даних ефективності та безпеки має бути обмежена дітьми віком 3-5 років, але не для дітей віком до 3 років (див. ВООЗ вебдодаток 5). Профілі впливу в дітей віком від 3 до 5 років були порівняні з такими в дорослих і не перевищували таких у дітей віком від 6 років і старше, для яких попередні ГРН, скликані ВООЗ, вже рекомендували використання деламаніду (10, 64). На підставі наданих лабораторних та кардіологічних даних у дітей віком від 3 до 5 років не спостерігалось сигналів безпеки, відмінних від тих, про які повідомлялося у дорослих. Проте в ГРН були побоювання з приводу можливості призначення правильної дози дітям віком 3-5 років, враховуючи що спеціальна лікарська форма, використана в дослідженні (25 мг), не буде присутня на ринку в найближчому майбутньому та що доступні тільки таблетки для дорослих (50 мг), які не є біоеквівалентним та ускладнюють маніпулювання їх вмістом без шкоди для ефективності.

Огляд ГРН у 2021 року дійшов висновку, що баланс між сприятливими та несприятливими ефектами, ймовірно, на користь використання деламаніду в дітей віком до 3 років. Далі ГРН 2021 року зазначила, що, коли в майбутньому з'являться таблетки, що диспергуються, по 25 мг, наслідки для ресурсів можуть змінитися. Вважалося, що деламанід у складі триваліших схем лікування потенційно може підвищити рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я і бути прийнятним для зацікавлених сторін. Крім того, ГРН 2021 дійшла висновку, що, ймовірно, буде можливо використовувати деламанід у дітей різного віку, тим більше, що очікується, що адаптована для дітей форма деламаніду стане доступною пізніше в 2021 році (ця форма тепер доступна). У цьому рішенні також враховувалося, що таблетки для дорослих не можна ділити, подрібнювати або розчиняти для полегшення прийому дітьми без потенційної зміни біодоступності.

Внаслідок цих численних оглядів у міру поступової появи нових даних використання бедаквіліну та деламаніду більше не обмежується віком пацієнтів.

Таблиця 3.1. Групування препаратів, рекомендованих для використання у триваліших схемах лікування МЛС ТБ^а

Групи та кроки	Лікарський засіб	Скорочення
Група А: Включити усі три лікарських засоби	Левофлоксацин <i>або</i> моксифлоксацин	Lfx Mfx
	Бедаквілін ^{b,c}	Bdq
	Лінезолід ^d	Lzd
Група В: Додати один або два лікарських засоби	Клофазимін	Cfz
	Циклосерин <i>або</i> теризидон	Cs Trd
Група С: Додати, щоб завершити схему, і коли не можна використовувати препарати групи А та В	Етамбутол	E
	Деламанід ^e	Dlm
	Піразинамід ^f	Z
	Імпіненем-циластатин або меропенем ^g	Ipm-Cln Mpm
	Амікацин (<i>або</i> стрептоміцин) ^h	Am (C)
	Етіонамід <i>або</i> протіонамід ^g	Eto Pto
	<i>П</i> -аміносаліцилова кислота ⁱ	PA S

ТМЧ — тест медикаментозної чутливості; ЕКГ — електрокардіограма; ГРН — група з розробки керівництва; ІДП — індивідуальні дані пацієнтів; LPA — аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами; МЛС ТБ — мультирезистентний ТБ.

^аЦя таблиця призначена для створення індивідуалізованих довогострокових схем лікування МЛС ТБ (склад рекомендованих коротших схем лікування МЛС ТБ значною мірою стандартизований; див. розділ 2). Препарати групи С класифікуються за зменшенням порядку звичайного бажаного застосування, з урахуванням інших міркувань. Метааналіз ІДП 2018 року для триваліших схем лікування не включав пацієнтів, які застосовують тіоацетазон, і занадто мало пацієнтів, які застосовують гатифлоксацин та високу дозу ізоніазиду для аналізу. Жодних рекомендацій щодо перхлозону, гамма-інтерферону або сутезоліду не було через відсутність остаточних даних про результати

лікування пацієнтів у відповідних дослідженнях (див. ВООЗ вебдодаток 5).

^bБедаквілін зазвичай застосовують у дозі 400 мг перорально один раз на добу протягом перших 2 тижнів, потім 200 мг перорально тричі на тиждень протягом 22 тижнів (загальна тривалість 24 тижнів). У результаті численних оглядів у міру поступової появи нових даних використання бедаквіліну більше не обмежується віком пацієнта. Доказів щодо безпеки та ефективності застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців та у дітей віком до 6 місяців було недостатньо для огляду у 2018 році. Отже, застосування бедаквіліну понад 6 місяців було впроваджено відповідно до найкращих практик використання «не за показанням» (65). Нові дані про профіль безпеки використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців були доступні для ГРН 2019 року, але ГРН не змогла оцінити вплив тривалого використання бедаквіліну на ефективність через обмеженість доказів та потенційне залишкове спотворення даних. Проте наявні дані підтверджують безпечне використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців у пацієнтів, які отримують відповідний моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Застосування бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців є застосуванням не за показаннями: і в цьому відношенні, як і раніше, застосовуються передові методи використання не за показаннями.

^c У 2018 році доказів для огляду одночасного використання бедаквіліну та деламаніду було недостатньо. У 2019 році ГРН оприлюднила нові дані про одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду. Що стосується безпеки, ГРН зробила висновок, що дані не передбачають додаткових проблем з безпеки щодо одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. Обидва лікарські засоби можуть застосовуватися одночасно пацієнтам, у яких доступні інші варіанти лікування, за умови наявності достатнього моніторингу (включаючи ЕКГ від вихідного рівня та подальшого спостереження та електролітний моніторинг). Дані про ефективність одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду були переглянуті ГРН, однак через обмежені доказові дані та потенційний залишковий вплив спотворюючих чинників в даних, ГРН не змогла прийняти рекомендацію щодо ефективності.

^d Показано, що застосування лінезоліду протягом принаймні 6 місяців підвищує ефективність, хоча токсичність може обмежувати застосування. Аналіз припускав, що застосування лінезоліду протягом усієї тривалості лікування дозволило б оптимізувати його вплив (близько 70 % пацієнтів, які отримували лінезолід із даними, отримували його більше ніж 6 місяців, а 30 % – протягом 18 місяців або протягом усієї тривалості). Жоден прогноз пацієнта щодо раннього припинення лінезоліду не міг зробити висновок про субаналіз ІДП.

^e Доказів щодо безпеки та ефективності деламаніду більше ніж 6 місяців та в дітей віком до 6 місяців було недостатньо для огляду. Застосування

деламаніду, що перевищує ці межі, повинно дотримуватися найкращих практик застосування не за показаннями (65). Внаслідок численних оглядів у міру поступової появи нових даних використання деламаніду більше не обмежується віком пацієнта.

^f Піразинамід вважається ефективним препаратом лише тоді, коли результати ТМЧ підтверджують чутливість.

^g Кожну дозу імпенем-циластатину та меропенем вводять із клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах у комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним засобом, і його не потрібно застосовувати без імпенему-циластатину або меропенему.

^h Амікацин та стрептоміцин потрібно враховувати лише в тому разі, якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість та можна забезпечити якісний аудіологічний моніторинг зниження слуху. Стрептоміцин потрібно розглядати лише в тому разі, якщо не можна застосовувати амікацин (тобто він не доступний або є документально підтверджена резистентність) і якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість (тобто резистентність до стрептоміцину не виявляється при молекулярних LPA другого ряду і необхідне фенотипічне ТМЧ). Канаміцин та капреоміцин більше не рекомендуються для використання в схемах лікування МЛС ТБ.

ⁱ Ці засоби виявляли ефективність лише в схемах без бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну або деламаніду, і тому пропонуються лише тоді, коли інші варіанти схеми не можливі.

Таблиця 3.2. Відносний ризик невдачі лікування або рецидиву та смертності (в порівнянні з успіхом лікування) — метааналіз ІДП 2018 року для триваліших схем лікування МЛС ТБ та випробування деламаніду 213 (вибірка пацієнтів з призначеним лікуванням)^a

Лікарський засіб	Невдача лікування чи рецидив у порівнянні з успіхом лікування		Смертність та успіх лікування		
	Кількість пацієнтів	Скориговане відношення шансів (95% ДМ)	Кількість пацієнтів	Скориговане відношення шансів (95% ДМ)	
A	Левофлоксацин <i>або</i> 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 <i>або</i> теризидон	5483	0,6 (0,4-0,9)	6160	0,6 (0,5-0,8)
C	Етамбутол	1163	0,4 (0,1-1,0)	1245	0,5 (0,1-1,7)
	Деламанід	289	1,1 (0,4-2,8) ^b	290	1,2 (0,5-3,0) ^b
	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	0,1 (0,0-0,4)
	Етіонамід <i>або</i> протіонамід	2582	1,6 (0,5-5,5)	2750	2,0 (0,8-5,3)
	<i>p</i> -аміносаліцилова кислота	1564	3,1 (1,1-8,9)	1609	1,0 (0,6-1,6)
Інші лікарські засоби	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)

ДМ — довірча межа; ГРН — Група з розробки керівництва; ІДП — індивідуальні дані пацієнтів; МЛС ТБ — ТБ із множинною лікарською стійкістю.

^a Див. також текст, таблицю 3.3 та додаток 3, додаток 4 та додаток 5 для отримання додаткової інформації про отримання розрахункових значень та додаткових чинників, розглянутих ГРН при повторній класифікації лікарських засобів для застосування у схемах лікування МЛС ТБ, як показано у таблиці 3.1.

^b Значення є нескоригованими відношеннями ризиків, визначеними дослідниками випробування 213 станом на місяць 24.

Запитання RICO 4–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018) (кількість лікарських засобів, які, ймовірно, є ефективними)

Щодо запитання RICO 4–2018 (МЛС/Риф ТБ, 2018) аналіз показав, що в триваліших схемах лікування МЛС ТБ ризик невдачі лікування, рецидиву та смертності був порівнянним, коли почали лікування з чотирма, п'ятьма або шістьма, ймовірно, ефективними препаратами. Аналіз також показав, що у пацієнтів, які приймали три препарати у фазі продовження — ситуація, очікувана при запуску з чотирма препаратами та припинення ін'єкційного препарату наприкінці інтенсивної фази – спостерігалися не гірші результати, ніж у тих, хто приймав чотири препарати у фазі продовження.

Зважаючи на те що взаємодія між лікарськими засобами, добова кількість таблеток та ймовірність побічних явищ зростають з кількістю препаратів у схемі, бажано було б дати пацієнтам мінімальну кількість лікарських засобів, необхідних для отримання порівнянних рівнів безрецидивного вилікування. Ухвалюючи рішення щодо мінімальної кількості рекомендованих препаратів, ГРН 2018 року розглядала аналізи, що включали в схеми ін'єкційні препарати, водночас повністю усвідомлюючи, що майбутні триваліші схеми не міститимуть ін'єкційних препаратів. Крім того, важливо було передбачити ситуації, коли під час лікування припиняється застосування декількох препаратів, або через показання для застосування – застосування бедаквіліну та деламаніду не за показаннями

становить 6 місяців – або через переносність (особливо лінезоліду; таблиця 3.3) (66), що означає, що протягом більшої частини тривалості схема містила на два ключові препарати менше, ніж на початку.

У той час як застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців називається застосуванням не за показанням, у 2019 році у ГРН стали доступні нові дані про безпеку застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців. Наявні дані підтверджують безпечно використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців у пацієнтів, які отримують відповідний моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Застосування бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців залишається застосуванням не за показанням; отже, найкращі практики застосуванням не за показанням все ще застосовуються.

ІДП 2018 року включали досвід понад 300 пацієнтів, які лікувалися лінезолідом не менш ніж 1 місяць, переважно в дозі 600 мг/добу, з інформацією про тривалість застосування. Близько 30 % отримували тільки лінезолід протягом 1-6 місяців, але понад 30 % отримували його протягом понад 18 місяців, і у цих пацієнтів спостерігалась найменша частота невдачі лікування, втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та смертності. Діаграма тривалості застосування лінезоліду та невдачі лікування свідчить про те, що оптимальна тривалість застосування становить приблизно 20 місяців, що відповідає звичайній загальній тривалості тривалішої схеми лікування МЛС ТБ. Однак такий аналіз не враховує системної помилки виживаності, тобто означає, що ті, хто пройшов повний курс лікування, мають більше шансів на успішний результат, враховуючи що випадки смерті та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження виникали раніше. Не вдалося встановити чіткої картини щодо типу побічного явища та тривалості застосування, хоча в кількох випадках повідомлялося про оптичну нейропатію, яка пов'язана з тривалим застосуванням лінезоліду (67), тоді як гематологічна токсичність спостерігалась незалежно від тривалості застосування.

Таблиця 3.3. Серйозні побічні явища в пацієнтів, що отримують триваліші схеми лікування МЛС ТБ^a

Лікарський засіб	Абсолютний ризик серйозного побічного явища	
	Медіана (%)	95% довірчий інтервал
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]
p-аміносаліцилова кислота	14,3	[10,1, 20,7]
Тіоацетазон	14,6	[4,9, 37,6]
Лінезолід	17,2	[10,1, 27,0]

ГРН — Група з розробки керівництва; ІДП — індивідуальні дані пацієнтів; МЛС ТБ — ТБ із множинною лікарською стійкістю; ТБ — туберкульоз.

^a З метааналізу на основі груп було проведено метааналіз підмножини пацієнтів із ІДП у 2016 році для побічних явищ, що призвели до остаточного припинення протитуберкульозного препарату (27 досліджень) або класифіковані як 3-5 ступінь (три дослідження). Існують невеликі відмінності між кінцевими оцінками, наведеними в результатах публікації (66), і значеннями, отриманими на момент створення ГРН, і наведеними в цій таблиці, оскільки в публікації використовувався розширений набір даних; однак незначні відмінності не впливають на висновки щодо застосування цих лікарських засобів. Не було достатньо даних медичних карток щодо деляманіду, іміпенему-циластатину та меропенему для оцінки ризиків. Препарати, які не належать у групи А, В або С, виділені курсивом.

У 2018 році ГРН рекомендувала за можливістю складати схеми з усіх трьох препаратів групи А та принаймні одного препарату групи В, щоб лікування розпочалося щонайменше з чотирьох лікарських засобів, які можуть бути ефективними, і щоб принаймні три засоби продовжувались протягом решти тривалості лікування, якщо бедаквілін припиняється через 6 місяців. У 2019 році ГРН отримала нові докази щодо безпеки використання бедаквіліну понад 6 місяців. Ці доказові дані підтверджують безпеку застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців у пацієнтів, які отримують моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Якщо використовуються лише один або два препарати групи А, обидва препарати групи В повинні бути включені. Якщо схема лікування не може бути складена із лише препаратів груп А і В, додаються препарати групи С. **Для пацієнтів, у яких два препарати групи А, імовірно, припиняться до завершення лікування (наприклад, попередні супутні захворювання потребують припинення як бедаквіліну, так і лінезоліду передчасно через ризики для здоров'я), потім початок п'яти ефективних препаратів, а не чотирьох, може бути доцільним.** Очікується, що ці положення застосовуватимуться до більшості пацієнтів із МЛС ТБ, включаючи пацієнтів із додатковою резистентністю до фторхінолонів або інших лікарських засобів.

Запитання RICO 8–2019 (МЛС/Риф ТБ, 2019) (застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців)

Щодо запитання RICO 8–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019), то аналіз дав сВР 1,5 (95% ДІ: 0,7– 2,7) для успіху лікування в порівнянні з невдачею лікування, 0,8 (95 % ДІ: 0,2-0,4) для успіху лікування в порівнянні зі смертністю, 1,0 (95 % ДІ: 0,5-1,7) для успіху лікування в порівнянні з невдачею лікування або смертністю, та 0,8 (95 % ДІ: 0,5-1,2) для успіху лікування в порівнянні з усіма несприятливими результатами. Рецензенти планували використовувати два аналітичні підходи, спрямовані на мінімізацію систематичної помилки; тобто граничні структурні моделі для врахування

впливу чинників, що змінюються з часом, й точного та непараметричного методу відбору подібного за коефіцієнтом схильності пацієнтів. Однак розмір вибірки означав, що існують обмеження в застосуванні першого підходу; також, у зв'язку з обмеженнями в наборі даних, біостатисти повідомили, що не можна коригувати вплив чинників згідно з оригінальним планом аналізу даних. ГРН 2019 року відзначила, що група пацієнтів, що була включена до досліджень, які оцінювались, становила дуже відібрану популяцію, яка може зазнавати спотворення за показаннями (тобто особи, що отримували бедаквілін більше ніж 6 місяців, ймовірно, зробили це через клінічні чинники, які вказували на тривалість лікування бедаквіліном). ГРН дійшла висновку, що існує велика ймовірність залишкового впливу чинників в даних, і що популяція пацієнтів в дослідженні не була екстрапольована до рутинного використання у всіх пацієнтів із МЛС/Риф ТБ. Це виключало офіційну рекомендацію щодо ефективності застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців; однак ГРН 2019 року зробила висновок, що заяву щодо безпеки можна зробити. Ця інформація міститься в розділі 4.3.4 та примітці до таблиці 3.1.

Що стосується **побічних явищ**, то серед 750 пацієнтів, які отримували бедаквілін без супутнього деламаніду в обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ» (загальний вплив 6 316 людино-місяців), у 26 пацієнтів спостерігалось побічне явище через лікарські засоби (частота: 0,44 на 100 людино-місяців впливу), при цьому у 16 пацієнтів це явище віднесли до серйозних побічних явищ (частота: 0,25 на 100 людино-місяців впливу). У перші 203 дні впливу бедаквіліну (загальний вплив 4 304 людино-місяці) сталося 20 з 26 побічних явищ через лікарські засоби, та 15 з 16 серйозних побічних явищ; решта шість із 26 побічних явищ через лікарські засоби, і одне з 16 серйозних побічних явищ сталися згодом. Усі пацієнти, які отримували бедаквілін більше ніж 203 днів, не зазнали побічних явищ (будь-якого ступеня) через лікарські засоби протягом перших 203 днів лікування. Також показники побічних явищ через лікарські засоби виявилися нижчими після перших 203 днів – 0,51 в перші 203 дні та 0,30 в наступні дні на 100 людино-місяців. Так само показники побічних явищ через лікарські засоби виявилися нижчими після перших 203 днів – 0,35 в перші 203 дні та 0,05 в наступні дні на 100 людино-місяців. Значення QTcF серед осіб, що отримували бедаквілін, зросли в середньому на 22 мс (від 397 мс до 419 мс) від значень, виміряних до або під час першого прийому бедаквіліну до кінця першого місяця. У наступні місяці впливу середні показники QTcF були нижчими, ніж наприкінці першого місяця (діапазон: 404–419 мс). Збільшення QTcF на понад 60 мс від вихідного рівня спостерігалось приблизно у 12 % пацієнтів. Подовження QTcF на понад 500 мс було рідкісним явищем, що виникло у 0,4-1,5 % пацієнтів протягом кожного з перших 9 місяців, але не згодом.

Найбільша кількість явищ QTcF понад 500 мс траплялась серед осіб, що отримували бедаквілін та клофазимін; однак це була також найпоширеніша комбінація лікарських засобів.

Кардіологічні побічні явища через лікарські засоби виникли у 22 осіб; з них 15 серед осіб, що отримували бедаквілін з клофазиміном, але без моксифлоксацину або деламаніду (показник: 0,3 на 100 людино-місяців), 5 серед осіб, що отримували бедаквілін з клофазиміном та моксифлоксацином, але без деламаніду (частота: 0,3 на 100 людино-місяців), і 2 серед осіб, що отримували бедаквілін та деламанід, незалежно від застосування клофазиміну та моксифлоксацину (частота: 0,2 на 100 людино-місяців). Жодних явищ не спостерігалось серед осіб, що отримували бедаквілін без клофазиміну, моксифлоксацину та деламаніду.

Що стосується впливу бедаквіліну під час вагітності, результати когортного дослідження не показали статистично значущих відмінностей у результатах народження чи вагітності при порівнянні немовлят, які зазнали внутрішньоутробного впливу бедаквіліну, в порівнянні з тими, хто не зазнав впливу ($P=0,741$ для результатів народження та $P=0,312$ для результату вагітності) (51). У групі впливу бедаквіліну було 45 живонароджених немовлят (92 % від загальної кількості) в порівнянні з 54 живонародженими немовлятами (90 % від загальної кількості) у групі, що не зазнала впливу. Крім того, в немовлят, що зазнали впливу бедаквіліну, було чотири випадки смерті плода та новонароджених (8 % від загальної групи впливу бедаквіліну, з трьома мертвонародженими немовлятами та одним припиненням вагітності) та шість загиблих плодів та новонароджених у групі, що не зазнала впливу бедаквіліну (10 % від загальної групи, що не зазнала впливу, що складається з трьох мертвонароджених немовлят і трьох викиднів) (51). Результати дослідження також продемонстрували, що результати лікування були сприятливими для вагітних, які зазнали та не зазнали впливу бедаквіліну (71 % та 62 % відповідно, $P=0,349$) (51). Результати вагітності включали в себе народження живих немовлят та несприятливі наслідки вагітності (загибель плода та новонароджених, передчасні пологи до 37 тижнів та низька вага при народженні < 2500 г), а результати для немовлят включали збільшення ваги та віхи розвитку та діагноз ТБ (51). З усіх оцінених результатів вагітності та немовлят лише низька вага при народженні була пов'язана з внутрішньоутробним впливом бедаквіліну (45 % та 26 %, $P=0,034$). Середня вага у немовлят, що зазнали впливу бедаквіліну, становила 2690 г та 2900 г у немовлят, які не зазнавали впливу бедаквіліну. Однак не вдалося остаточно описати цей вплив бедаквіліну, і для дослідження цього взаємозв'язку потрібно провести більше досліджень (51). Значущих відмінностей у зрості немовлят після народження не було: у піданалізі 86 немовлят з проспективним подальшим спостереженням – 41 зазнав впливу бедаквіліну внутрішньоутробно, а 45 – не зазнали – 88 %

немовлят, що внутрішньоутробно зазнали впливу бедаквіліну, мали нормальне збільшення ваги у віці 1 року в порівнянні з 82% немовлят, які не зазнали впливу ($P=0,914$) (51).

Запитання RICO 9–2019 (МЛС/Риф ТБ, 2019) (застосування бедаквіліну та деламаніду разом)

Щодо запитання 9 RICO (МР/Риф-ТБ, 2019 р.), аналіз дав сВР 1,6 (95% ДІ: 0,5-5,4) для успіху лікування в порівнянні з невдачею лікування, 0,8 (95 % ДІ: 0,3-2,1) для успіху лікування в порівнянні зі смертністю, 1,2 (95 % ДІ: 0,6-2,5) для успіху лікування в порівнянні з невдачею лікування або смертністю, та 0,6 (95 % ДІ: 0,3-1,1) для успіху лікування в порівнянні з усіма несприятливими результатами. Що стосується побічних явищ, то серед 92 пацієнтів, які отримували бедаквілін без супутнього деламаніду під час лікування в обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ» (загальний вплив 1 095 людино-місяців), виникли 2 побічні явища через бедаквілін та побічні явища через деламанід (частота: 0,46 на 100 людино-місяців впливу). Цей показник був порівняний із показниками серед осіб, що отримували лише бедаквілін (0,41 на 100 людино-місяців впливу) та окремо деламанід (0,68 на 100 людино-місяців впливу). Два серйозні побічні явища через лікарські засоби виникли серед 92 пацієнтів, які отримували супутній бедаквілін та деламанід, один за одним (комбінована частота: 0,09 на 100 людино-місяців впливу). Частота цих явищ була нижчою, ніж частота серйозних побічних явищ через лікарські засоби серед пацієнтів, які отримували один із цих препаратів (бедаквілін — 0,28; деламанід — 0,39). Жодних смертельних побічних явищ через лікарські засоби не спостерігалось серед пацієнтів, які отримували бедаквілін та деламанід одночасно.

Значення QTcF серед осіб, що отримували бедаквілін та деламанід, зросли в середньому на 15 мс (від 398 мс до 413 мс) від значень, виміряних до або під час першого прийому бедаквіліну та деламаніду до кінця першого місяця. У наступні місяці впливу середні показники QTcF були подібними до показників наприкінці першого місяця (частота: 404-420 мс QTcF).

Подовження на понад 500 мс було рідкісним явищем, що виникло лише у одного пацієнта під час сьомого місяця супутнього впливу. Кардіологічні побічні явища через лікарські засоби були рідкісними та зустрічалися лише у двох із 92 осіб, що зазнали впливу супутнього бедаквіліну та деламаніду (частота: 0,2 на 100 людино-місяців). Відбулося лише одне серйозне кардіологічне побічне явище через лікарські засоби (показник: 0,1 на 100 людино-місяців). Жодних смертельних кардіологічних побічних явищ через лікарські засоби не спостерігалось серед 92 пацієнтів, які отримували бедаквілін та деламанід одночасно.

В обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ» ($n=1\ 094$) було два смертельні кардіологічні побічні явища через лікарські засоби (раптова смерть, пов'язана з подовженням інтервалу QT); у іншого

пацієнта спостерігалася аритмія серця. Обидва випадки смерті виникли серед пацієнтів, які отримували бедаквілін, клофазимін, капреоміцин та пара-аміносаліцилову кислоту (але не моксифлоксацин або деламанід); в обидвох пацієнтів була гіпокаліємія. Ці пацієнти не були включені до аналізу, пов'язаного з цим питанням РІСО, оскільки вони не відповідали критеріям включення відповідно до заздалегідь визначеного плану статистичного аналізу. Однак, визнаючи, що ці оцінки серйозних побічних явищ були абсолютними та не відносними, ГРН визнала, що ці додаткові доказові дані є важливими для ретельного моніторингу в майбутньому, коли стануть доступними остаточні дані обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ».

ГРН погодилася з тим, що недостатньо доказових даних для оцінки ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду, враховуючи що в групі втручання було лише 84 пацієнта, і дані не піддаються вагомому аналізу для вторинного порівняння (розширене застосування лише деламаніду), оскільки популяції були занадто різними для відповідності, яка зазвичай здійснюється. Це виключало офіційну рекомендацію щодо ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду; однак ГРН зробила висновок, що заяву щодо безпеки можна зробити. Ця інформація міститься в розділі 3.5 та примітці до таблиці 3.1.

Додаткові дані, викладені в звіті про дослідження DELIBERATE, підкреслили, що серед пацієнтів, рандомізованих для застосування бедаквіліну (n=28), деламаніду (n=27) або обидвох лікарських засобів (n=27), зміна QTcF під час лікування від вихідного рівня становила 11,9 мс, 8,6 мс та 20,7 мс, відповідно²¹. Серед 27 пацієнтів, які отримували обидва препарати, у 10 (37,0 %) спостерігалася побічне явище через подовження інтервалу QT 1 ступеня²², а у двох (7,4 %) – побічні явища через подовження інтервалу QT 2 ступеня. У групі бедаквіліну 32,0 % та 3,6 % пацієнтів зазнали побічних явищ через подовження інтервалу QT 1 та 2 ступеня; для групи деламаніду ці показники становили 41,0 % для побічного явища через подовження інтервалу QT 1 ступеня та 7,4 % для побічного явища через подовження інтервалу QT 2 ступеня. Жоден пацієнт не зазнав побічних явищ через подовження інтервалу QT 3 або 4 ступеня. Дослідники дійшли висновку, що ефекти подовження QTcF при одночасному застосуванні деламаніду та бедаквіліну не перевищують

²¹ Особиста заява, К. Дулі (K Dooley), Johns Hopkins Medicine, листопад 2019 р. – для цього твердження та решти цього абзацу.

²² У випробуванні DELIBERATE побічне явище через QT 1 ступеня було класифіковане як абсолютний QTcF у таких ситуаціях: > 480 мс і ≤ 500 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 0 мс до ≤ 30 мс АБО абсолютний QTcF ≤ 480 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 30 мс до ≤ 60 мс. побічне явище через QT 2 ступеня було класифіковане як абсолютний QTcF у таких ситуаціях: > 480 мс і ≤ 500 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 30 мс до ≤ 60 мс АБО абсолютний QTcF ≤ 480 мс та зміна QTcF від вихідного рівня > 60 мс. побічне явище через QT 3 ступеня було класифіковане як абсолютний QTcF у такій ситуації: > 500 мс АБО абсолютний QTcF > 480 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 60 мс. побічне явище через QT 4 ступеня було небезпечним для життя наслідком; наприклад, тахікардія типу «пірует» або інша супутня серйозна шлуночкова аритмія (Особиста заява, К. Дулі (K Dooley), Johns Hopkins Medicine, листопад 2019 р).

їхніх адитивних ефектів. ГРН зазначила, що побічні явища через подовження інтервалу QT у випробуванні DELIBERATE були опосередкованими маркерами раптової серцевої смерті. Вони також відзначили, що левофлоксацин був фторхінолоном вибору в схемах лікування пацієнтів у дослідженні DELIBERATE і що рівень калію в сироватці крові ретельно контролювався.

Запитання PICO 1–2021 (Дитячий ТБ, 2021 р.) (застосування бедаквіліну в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ віком до 6 років) та запитання PICO 2–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) (застосування деламаніду в пацієнтів з МЛС/Риф ТБ віком до 3 років)

Що стосується запитання PICO 1–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) та запитання PICO 2–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.), докладну інформацію про огляд доказових даних та обговорення в межах ГРН можна знайти в розділі 7 цієї Настанови Ведення туберкульозу в дітей і підлітків (згідно з даними Консолідованої настанови ВООЗ модуль 5. Ведення туберкульозу в дітей і підлітків).

4.3.3. Міркування щодо підгруп

МЛС/Риф ТБ або МЛС/Риф ТБ з додатковою резистентністю

Довгострокова схема використовується там, де неможлива коротша схема; імовірніше, що вона буде ефективною, якщо під час її складання керуються достовірною інформацією про медикаментозну чутливість. Складання довготривалих схем лікування пацієнтів із МЛС/Риф ТБ з додатковою резистентністю відповідає аналогічній схемі, що застосовується для інших пацієнтів із МЛС/Риф ТБ. Усі пацієнти із МЛС/Риф ТБ повинні пройти тест на резистентність до фторхінолонів щонайменше перед початком лікування МЛС ТБ. Якщо застосування амікацину розглядається в схемі, потрібно провести швидке тестування на ін'єкційні препарати другого ряду. Інші тести, які можуть допомогти у виборі схеми та її складу – це тести на резистентність до таких засобів, як бедаквілін, деламанід, лінезолід та піразинамід, та мутацій, що зазвичай пов'язані з резистентністю до ізоніазиду та етіонаміду чи протіонаміду. У багатьох умовах ТМЧ для інших лікарських засобів, які зазвичай використовуються для лікування МЛС ТБ, зазвичай не є достатньо надійним для складання схеми. Через це можуть бути необхідні інші елементи для визначення ймовірності ефективності (див. розділ 3.5). НТП повинні мати або швидко нарощувати спроможність проводити ТМЧ, і потрібно докласти всіх зусиль для забезпечення доступу до затверджених швидких молекулярних тестів. Доки не з'явиться можливість проведення ТМЧ другого ряду, включаючи бедаквілін, лінезолід та клофазимін, рішення щодо лікування, імовірно, ґрунтуватиметься на ймовірності хіміорезистентності, виходячи з анамнезу пацієнта та даних нагляду з країни чи регіону.

Аналіз трьох запитань PICO щодо тривалості лікування не виявив

загальних відмінностей у невдачі лікуванні або рецидиві при порівнянні пацієнтів із МЛС ТБ з додатковою медикаментозною резистентністю до препаратів другого ряду або без неї, зокрема з додатковою резистентністю до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів. У пацієнтів із резистентністю до амікацину та стрептоміцину рекомендація 3.17 не застосовується. Тривалість лікування, імовірно, повинна бути більше 20 місяців у випадках МЛС/Риф ТБ з додатковою резистентністю, за умови клінічної відповіді на лікування.

Рифампіцин-резистентний ТБ

Пацієнта (дитину або дорослого), у якого відсутня резистентність до ізоніазиду, необхідно лікувати рекомендованою схемою лікування МЛС ТБ – або тривалішою схемою лікування МЛС ТБ, до якої додається ізоніазид, або коротшою схемою лікування МЛС-ТБ у відповідних пацієнтів (див. також розділи 1 та 2). Хоча ізоніазид у високій дозі не входять до препаратів груп А-С, враховуючи рідкість його використання в сучасних триваліших схемах для дорослих із МЛС/Риф ТБ, він все одно може застосовуватися пацієнтами із підтвердженою чутливістю або за наявності мутацій, які зазвичай не мають повної резистентності до ізоніазиду (68). Ізоніазид у високій дозі був важливим компонентом у дитячих схемах у огляді доказових даних ВООЗ 2016 року; на основі якого його застосування у дорослих було екстрапольовано (56). У цьому аналізі ізоніазид у високій дозі пов'язували з успішністю лікування дітей із підтвердженим МЛС ТБ (сСШ: 5,9, 95 % довірчі межі [ДМ]: 1,7-20,5, P=0,007).

Діти

ІДП 2018 року для триваліших схем включали переважно дані дорослих пацієнтів, лише 181 з 13104 (1,4 %) випадків стосувався дітей віком до 15 років. Проте рекомендації ВООЗ щодо триваліших схем лікування МЛС ТБ застосовуються як до дітей, так і до дорослих. Більшість лікарських засобів, які застосовуються в триваліших схемах лікування, вже багато років входять до схем лікування МЛС ТБ, в подібних комбінаціях, як для дорослих, так і для дітей. ГРН 2021 рекомендувала використовувати бедаквілін і деламанід у дітей різного віку (31). Очікується, що відтворити вплив деламаніду, досягнути за допомогою спеціальної таблетки 25 мг, випробуваної під час дослідження у дітей віком 3–5 років, буде непросто, враховуючи що ця лікарська форма не є біоеквівалентною таблетці деламаніду 50 мг для дорослих – єдиному препарату, доступному на той час (12). Також існують занепокоєння, що таблетка для дорослих може розламати при розділенні, і що її вміст дуже гіркий і неприємний на смак. Крім того, біодоступність може бути змінена, коли таблетку 50 мг розділяють, подрібнюють або розчиняють. Деламанід чутливий до окислення та нагрівання; отже, збереження фрагментів таблетки для використання у час, який не є часом введення, імовірно, призведе до

доставки нижчої, ніж очікується, кількості діючої речовини та невизначених побічних продуктів окислення.

Уникнення схеми, що містить ін'єкційні засоби, рекомендоване для дітей, особливо малих з легкою формою захворювання (що визначається відсутністю неправильного харчування), серйозними формами позалегеневого захворювання, кавітацією при рентгенографії органів грудної клітини або ВІЛ-інфекції. Втрата слуху може мати вплив на оволодіння мовою та здатність до навчання у школі; тому, якщо застосування амікацину або стрептоміцину здійснюється у дітей, необхідна регулярна аудіометрія.

Рекомендації щодо тривалості лікування застосовуються також до дітей. Зважаючи на те що у багатьох пацієнтів дитячої вікової групи може бути поставлений лише клінічний діагноз або може бути позалегеневе захворювання, очікується, що тривалість лікування значною мірою керуватиметься рекомендацією 3.15 за умови відповіді на лікування. Скорочення загальної тривалості лікування до менш ніж 18 місяців може розглядатися у дітей, які не мають тяжкого захворювання.

Позалегеневий ТБ та туберкульозний менінгіт

Рекомендації ВООЗ щодо триваліших схем лікування МЛС ТБ застосовуються також до пацієнтів із позалегеневим захворюванням. Можуть знадобитися коригування, залежно від конкретної локалізації захворювання. Лікування менінгіту МЛС/Риф ТБ найкраще здійснюється завдяки ТМЧ інфекційного штаму та інформації про властивості протитуберкульозних препаратів, які перетинають гематоенцефалічний бар'єр. Левофлоксацин та моксифлоксацин добре проникають у ЦНС (69), так само як і етіонамід або протіонамід, циклосерин/теризидон, лінезолід та іміпенем-циластатин (70, 71). Судоми можуть зустрічатися частіше в дітей, хворих на менінгіт, які лікуються іміпенем-циластатином; отже, меропенем є кращим препаратом для випадків менінгіту та в дітей. Ізоніазид і піразинамід у високих дозах також можуть досягати терапевтичного рівня в спинномозковій рідині, і можуть бути корисними, якщо штами чутливі. Пара-аміносаліцилова кислота та етамбутол не проникають в ЦНС, і їх не потрібно враховувати як ефективні засоби проти менінгіту МЛС/Риф ТБ. Амікацин і стрептоміцин проникають в ЦНС лише за наявності менінгеального запалення. Є мало даних про проникнення в ЦНС клофазиміну, бедаквіліну або даламаніду (72-74). Крім того, концентрація препарату в спинномозковій рідині може не відображати концентрації в мозкових оболонках або мозку.

Вагітність

Амікацин, стрептоміцин, протіонамід та етіонамід зазвичай протипоказані під час вагітності. Через потенціал тератогенного впливу цих препаратів, включаючи ін'єкційні, рекомендація 3.17 є обмеженою у цій підгрупі.

Після змін, внесених в оновлену настанову 2018 року, очікується, що ці препарати будуть використовуватися рідше в триваліших схемах. Інформація про безпеку бедаквіліну та деламаніду під час вагітності та годування груддю є недостатньою. Однак нові доказові дані обсерваційного дослідження в ПАР були надані ГРН у 2019 році; вони охоплювали інформацію про 58 матерів, які отримували бедаквілін під час вагітності (51). Результати цього дослідження показали, що внутрішньоутробний вплив бедаквіліну пов'язаний із низькою вагою при народженні²³ (45 % дітей, які зазнали впливу бедаквіліну, мали низьку вагу при народженні в порівнянні з 26 % немовлят, які не зазнали впливу, $P=0,034$) (51). Однак не було інших значущих відмінностей у результатах немовлят, результатах вагітності або результатах лікування матерів, включаючи збільшення ваги у немовлят до 1 року (51). У таких випадках рекомендується індивідуалізувати тривалішу схему для включення препаратів з кращим встановленим профілем безпеки. Результати лікування та вагітності, включаючи дані післяпологового спостереження за вродженими аномаліями, повинні бути задокументовані, щоб допомогти у формуванні майбутніх рекомендацій щодо лікування МЛС ТБ під час вагітності.

ВІЛ-інфекція

Склад схеми лікування МЛС ТБ зазвичай не суттєво відрізняється для ЛЖВ. При пильній увазі можна уникнути певних взаємодій між лікарськими засобами (наприклад, бедаквіліну та ефавіренцу; див. також вебсайт Ліверпульського університету щодо взаємодії між лікарськими засобами через ВІЛ-інфекцію (36)).

Пацієнти із тяжким перебігом ТБ

Тривалість лікування після конверсії посіву може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію²⁴ (наприклад, конверсія посіву до 2 місяців лікування) та інші чинники ризику невдачі лікування чи рецидиву. Це потрібно враховувати у пацієнтів із тяжким ТБ.

Пацієнти, що отримують схеми без амікацину/стрептоміцину

До пацієнтів, що отримують схеми, які не містять ін'єкційних препаратів, в інтенсивній фазі, рекомендація 3.17 не застосовується, а тривалість лікування визначається рекомендаціями щодо загальної тривалості та часу після конверсії посіву (тобто рекомендації 3.15 та 3.16). Очікується, що у майбутньому ця ситуація пошириться на більшу частку пацієнтів, які

²³ Низька вага при народженні визначалася як менше ніж 2500 г.

²⁴ "Бактеріологічна відповідь" стосується бактеріологічної конверсії без реверсії; «бактеріологічна конверсія» описує ситуацію у хворого з бактеріологічно підтвердженим ТБ, при якій не менше двох послідовних посівів (для ЛС ТБ та чутливого ТБ) або мазків (тільки для чутливого ТБ), взятих у різні періоди часу з інтервалом не менше 7 днів, є негативними; «бактеріологічна реверсія» описує ситуацію, коли принаймні два послідовні посіви (для ЛС ТБ та чутливого ТБ) або мазки (тільки для чутливого ТБ), взяті у різних випадках з інтервалом не менше 7 днів, є позитивними або після бактеріологічної конверсії або у хворих без бактеріологічного підтвердження ТБ. (75)

отримують лікування лише пероральними препаратами. Якщо бедаквілін або інші препарати (наприклад, лінезолід або деламанід) вводяться лише для початкової частини схеми, цей період не прирівнюється до «інтенсивної фази», якщо одночасно не застосовується ін'єкційний препарат, як передбачено метааналізом у рекомендації 3.17.

4.3.4 Міркування щодо впровадження

Нові рекомендації свідчать про важливий відхід від попередніх підходів до лікування МЛС/Риф ТБ. Впровадження лікування МЛС/Риф ТБ у великих масштабах є можливим в програмних умовах, як показало глобальне додаткове використання стандартизованих та індивідуалізованих схем лікування МЛС ТБ в країнах з низьким, середнім та високим рівнем доходу в усьому світі, зокрема за останнє десятиліття (1). Перегляд настанови 2018 року приніс важливі зміни у групуванні лікарських засобів, складі триваліших схем лікування МЛС ТБ та тривалості застосування лікарських засобів, однак очікується, що впровадження цих змін буде можливим. На швидкість, з якою нові рекомендації застосовуються в (або до) програмах, може впливати ціла низка чинників, але вони не повинні перешкоджати розширенню доступу до лікування пацієнтів, які цього потребують.

Усі препарати, рекомендовані до використання, доступні через ГРН, і більшість з них наявні в якісних, доступних загальних лікарських формах з інших джерел. Бедаквілін був доступний через програму благодійності до березня 2019 року; тепер він доступний через ГРН, і зниження ціни було погоджено з виробником для країн з низьким рівнем доходу. Доказові дані, оцінені під час засідання ГРН у листопаді 2019 року, не дозволили групі приймати судження про ефективність бедаквіліну при застосуванні більше ніж 6 місяців; однак це дозволило ГРН визначити, що профіль безпеки бедаквіліну більше ніж 6 місяців стає більш чітким. ГРН дійшла висновку, що бедаквілін можна безпечно застосовувати пацієнтам більше ніж 6 місяців, якщо це вирішує програма або лікар, і якщо є моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Крім того, лікар повинен знати про застосування інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT, у будь-якій схемі лікування МЛС/Риф ТБ, а також порівняно тривалий період напіввиведення бедаквіліну, що означає, що бедаквілін буде залишатися в тканині людини після його застосування. Період напіввиведення бедаквіліну становить приблизно 6 місяців, а період напіввиведення метаболіту N-монодеметилу (M2) – приблизно 5,5 місяця (76)²⁵.

Одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду

ГРН 2019 року вважає, що недостатньо доказових даних для оцінки ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. Однак

²⁵ Це середній період напіввиведення бедаквіліну та метаболіту M2; ця триваліша фаза виведення, ймовірно, відображає повільне вивільнення бедаквіліну та M2 з периферичних тканин (76).

ГРН дійшла висновку, що дані з безпеки, оцінені у 2019 році, свідчать про відсутність додаткових проблем безпеки щодо одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. Тому бедаквілін та деламанід можна застосовувати пацієнтам, для яких обмежені інші варіанти лікування; тобто для пацієнтів з невеликою кількістю інших ефективних препаратів, включених до їхньої схеми, ймовірно, через широкий профіль хіміорезистентності або непереносності інших протитуберкульозних препаратів. Для цих пацієнтів має бути розроблений відповідний графік моніторингу безпеки (від вихідного рівня та протягом усього лікування), включаючи ЕКГ та контроль електролітів, а лікарі повинні приймати інформацію про інші лікарські засоби у схемі, які можуть або подовжити інтервал QT, або спричинити інші можливі побічні явища.

Зразковий перелік основних лікарських засобів ВООЗ на 2021 р. (77) включає всі препарати, необхідні для триваліших схем лікування.

Тестування медикаментозної чутливості

У цій настанові підкреслено попередні рекомендації щодо того, що штам МЛС/Риф ТБ пацієнта повинен бути перевірений на чутливість до лікарських засобів, запланованих для включення до схеми, щоб ефективність була максимальною. Доступ до швидкого діагностичного тестування допоможе клініцистам вирішити, чи відповідає пацієнт критеріям застосування конкретної схеми лікування МЛС/Риф ТБ та які препарати потрібно включити до тривалішої схеми лікування МЛС ТБ. Нові рекомендації щодо складання схеми лікування повинні супроводжуватися постійними зусиллями щодо розширення доступу до ТМЧ для лікарських засобів, для яких існують надійні методи, а також розробкою та впровадженням ТМЧ для нових лікарських засобів. Однак лікування не потрібно скасовувати, доки не стануть доступними всі результати ТМЧ, і не знадобиться розпочати емпіричне лікування схемою, яка, ймовірно, буде ефективною, а потім скоригувати на основі результатів ТМЧ, як тільки вони стануть доступними.

Важливим спостереженням у метааналізі ІДП 2018 року для триваліших схем лікування є те, що коли результат ТМЧ вказує на резистентність до засобу, його краще замінити. Це стосується також лікарських засобів, для яких, як відомо, ТМЧ або метод ТМЧ є ненадійним для ухвалення клінічних рішень. Хоча ТМЧ важливе для ефективного лікування, результати ТМЧ представляють невизначеність для низки компонентів схеми (наприклад, циклосерину, стрептоміцину та етамбутолу). «Ймовірність ефективності» здебільшого оцінюється в програмних умовах на основі одного або декількох пунктів: підтверджена чутливість у окремого пацієнта, підтверджена чутливість у передбачуваного пацієнта-передавача, відсутність відомої резистентності до іншого лікарського засобу, що має перехресну резистентність до цього засобу, рідкісне застосування засобу в галузі (можливо, підтримується низьким рівнем

хіміорезистентності за результатами нагляду) та відсутність попереднього застосування препарату в схемі, яка не змоглавилікувати пацієнта. Коли існує непевність щодо ефективності певного препарату, цей препарат все ще може бути включений до схеми, але він не повинен вважатися одним із цільових лікарських засобів; клінічне судження повинно використовуватися для вирішення того, чи перевищує користь від його включення будь-яку додаткову токсичність, добову кількість таблеток або інші недоліки. Під час складання схеми треба враховувати відносну користь та ризики для окремого пацієнта, включаючи взаємодію лікарських засобів.

Дозування та тривалість

У межах оновленої настанови 2018 році одночасно переглянули графіки дозування на основі ваги для лікарських засобів, що застосовуються в схемах лікування МЛС ТБ, як для дітей, так і для дорослих (див. Операційний довідник із туберкульозу (3)). Оновлення дози здійснювалось завдяки експертизі членів ГРН та консультації з іншими фахівцями в різних галузях. Воно ґрунтувалося на останній доступній інформації щодо оптимального використання лікарських засобів (78). Дотримання графіків настійно рекомендується. Маніпуляцій з таблетками (наприклад, розламування, дроблення або розчинення у воді) не за показаннями потрібно уникати, оскільки це може порушувати біодоступність лікарських засобів²⁶.

Важливо запобігти перериванню лікування, щоб підвищити ймовірність успіху лікування. Один захід, який може допомогти збільшити утримання пацієнтів в каскаді лікування, — це підтримка прихильності пацієнтів, завдяки або сприянню відвідування пацієнтів закладів охорони здоров'я або відвідуванням пацієнтів вдома медичним персоналом, або використанню цифрових технологій для щоденного спілкування (37).

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 консилиуму (регіональної ЦЛКК ЛС-ТБ).

4.3.5 Моніторинг і оцінка

Пацієнтів, які отримують триваліші схеми лікування МЛС ТБ, необхідно контролювати щодо відповіді на лікування та безпеки, використовуючи надійні графіки відповідних клінічних та лабораторних досліджень (10, 39). Концепція ВООЗ щодо системи активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів повинна

²⁶ Особливою проблемою може бути таблетка деламаніду, вміст якої має найнеприємніший смак (див. резюме неопублікованих даних для оновлення настанови 2018 року у ВООЗ вебдодатку 5).

застосовуватися до пацієнтів, що знаходяться на будь-якій схемі лікування МЛС/Риф ТБ, для забезпечення належних дій і прийняттого рівня моніторингу та швидкого реагування на побічні явища - поряд з моніторингом результатів лікування. Може бути показана електрокардіографія, оскільки в майбутньому більше схем можуть включати два або три препарати, які подовжать інтервал QT. Аудиометрія та специфічні біохімічні аналізи також повинні бути доступні, коли певні препарати включають до схеми. Лікування під час вагітності за допомогою післяпологового спостереження за вродженими аномаліями допоможе отримати інформацію до формування майбутніх рекомендацій щодо лікування МЛС ТБ під час вагітності.

Окрему рекомендацію щодо використання посіву та мікроскопії для моніторингу бактеріологічної відповіді під час лікування було зроблено у оновленій настанові 2018 року (див. розділ 4.5 щодо запитання РІСО 11 МЛС/Риф ТБ, 2018). Доступ до ТМЧ для лікарських засобів, для яких існують надійні методи, та розробка інших методів для нових лікарських засобів (наприклад, секвенування) є критично важливим (та у разі ТМЧ — необхідним) супроводом рекомендацій щодо лікування в цій настанові.

Пацієнтів, які отримують триваліші схеми лікування МЛС ТБ, необхідно контролювати щодо відповіді на лікування та безпеки, використовуючи надійні графіки відповідних клінічних та лабораторних досліджень (10, 39). Відповідь на лікування та токсичність контролюються шляхом регулярного взяття анамнезу, фізикального обстеження та рентгенографії органів грудної клітини; спеціальних досліджень, таких як аудиометрія, обстеження гостроти зору та електрокардіографії; та лабораторного моніторингу. Використання мікроскопії мазка або посіву для оцінки конверсії бактеріологічного статусу є важливим способом оцінки відповіді, і очікується, що в більшості пацієнтів мазок мокротиння перейде у негативний статус протягом перших кількох місяців після початку лікування. Зберігання позитивності посіву після цієї точки або близько до очікуваного кінця інтенсивної фази, коли застосовуються ін'єкційні препарати, повинно призводити до перегляду схеми та ефективності ТМЧ. НТП також повинні мати на меті повну реєстрацію пацієнтів із МЛС/Риф ТБ шляхом подальшого спостереження та моніторингу результатів лікування в межах національного нагляду. Регулярний розгляд даних когорти пацієнтів з МЛС/Риф ТБ є важливим.

Основи нагляду за бактеріологічним статусом, хіміорезистентністю та визначенням результатів були стандартизовані за останні роки (79). На противагу цьому, в більшості НТП необхідно посилити систематичний моніторинг побічних явищ під час та після завершення лікування, враховуючи відносну новизну активного фармаконагляду в межах НТП (39, 54). Обґрунтування аМБЛ значною мірою підтримується збільшенням використання в усьому світі комбінацій нових та перепрофільованих

препаратів у схемах лікування МЛС ТБ. Токсичність певних препаратів може збільшуватися протягом тривалості застосування (наприклад, ураження нервів лінезолідом) і може обмежувати їхнє подальше використання у пацієнта, що інколи призводить до повного припинення лікування. Перспективний збір точних даних для ключових змінних на рівні конкретного випадку, використовуючи електронний реєстр, настійно рекомендується в інтересах кожного пацієнта, так само як і для зміни міжнародних і національних настанов (80).

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 законодавством порядку.

Інформація про розвиток небажаних явищ особливого інтересу (периферична невропатія, психіатричні розлади, захворювання і стани центральної нервової системи, невропатія зорового нерву, ретинопатія, ототоксичність, мієлосупресія, подовження інтервалу QTcF, лактоацидоз, гепатит, гіпотиреоз, гіпокаліємія, гіпомагніємія, панкреатит, гостре порушення функції нирок) подається до автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду (АІСФ) та електронних медичних інформаційних систем незалежно від серйозності, ступеня тяжкості та наявності причинно-наслідкового зв'язку із прийнятим новим та/або перепрофільованим АМБП, в тому числі у складі короткострокових режимів лікування. Навчання пацієнта або його батьків чи інших законних представників навичкам розпізнавання патологічних симптомів є складовою частиною аМБЛ.

Календар клінічного моніторингу стану пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБ, пре-

ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ та/або полірезистентним ТБ відповідає рекомендаціям ВООЗ (WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>) та аМБЛ (aDSM: Framework for implementation; <https://www.who.int/tb/publications/aDSM/en/>).

Розділ 4.4. Схема лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-резистентного ТБ (Нрез-ТБ)

Рекомендації

У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-резистентним ТБ (Нрез-ТБ) рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

У хворих з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-резистентним ТБ не рекомендується додавати до схеми лікування стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

4.4.1 Обґрунтування та докази

Рекомендація в цьому розділі стосується одного запитання PICO:

Запитання PICO (Нрез-ТБ, 2018): Яка схема лікування та тривалість, в порівнянні зі схемою рифампіцин-піразинамід-етамбутол, що триває 6 місяців або більше, призводить до більшої ймовірності успіху лікування з найменшим можливим ризиком у пацієнтів із ізоніазид-резистентним ТБ (окрім МЛС ТБ)?

Лікування рифампіцином, етамбутолом та піразинамідом – із ізоніазидом або без нього – застосовувалось для лікування пацієнтів із рифампіцин-чутливим, ізоніазид-резистентним ТБ (Нрез-ТБ) (81-83). У доказових даних, переглянутих для цієї настанови, порівнювали схеми лікування ізоніазидом, рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом ((H)REZ)²⁷ різної тривалості (наприклад, 6-місячні схеми та триваліші схеми). Крім того, огляд доказових даних зосередився на визначенні того, чи можна поліпшити результати лікування пацієнтів із Нрез-ТБ, що отримували схему лікування (H)REZ різної тривалості, з додаванням фторхінолону або стрептоміцину.

Доказові дані, які використовуються для визначення складу та тривалості схем, спиралися, здебільшого, на аналіз ІДП, який складався з 33 баз даних з аналізованою популяцією 5 418 пацієнтів із Нрез-ТБ. Усі дані, що використовувалися для розробки цих рекомендацій, були отримані на

²⁷ «(H)» вказує на опціональність ізоніазиду.

основі обсерваційних досліджень, проведених у різних регіонах (33 % в Європі, 31 % в Америці, 26 % в Азії та 6 % в Африці) (84)²⁸. У проаналізованих ІДП схеми лікування пацієнтів містили рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин, ізоніазид та фторхінолони; отже, рекомендації можуть бути зроблені лише для схем, що містять ці протитуберкульозні препарати. На підставі вірогідності доказових даних, проведеної з використанням заздалегідь визначених критеріїв, вірогідність доказів була оцінена як дуже низька.

Тривалість (H)REZ

Аналіз для порівняння схем лікування (H)REZ протягом 6 місяців (6(H)REZ) та більше ніж 6 місяців (>6(H)REZ) показав, що схема 6(H)REZ мала більшу ймовірність успіху лікування, ніж схема >6(H)REZ. Подальший аналіз встановив, що не було статистично значущої різниці в результатах лікування пацієнтів, які отримували 6-місячну схему REZ (6REZ) та пацієнтів, які отримували REZ більше ніж 6 місяців (>6REZ). Оскільки дані про періодичні схеми 6(H)REZ та схеми >6(H)REZ не були включені; жодних висновків щодо використання альтернативних та добових схем не можна було зробити. Оцінено ефект тривалості застосування піразинаміду в схемі (H)REZ, щоб дослідити, чи можна мінімізувати застосування цього лікарського засобу до найкоротшої тривалості. Зниження лікування піразинамідом до менш ніж 3 місяців було пов'язане з гіршим результатом лікування, навіть із додаванням стрептоміцину (сСШ: 0,4, 95 % ДМ: 0,2–0,7). У 118 пацієнтів, що отримували схеми, що містять фторхінолони, які отримували піразинамід менше ніж 4 місяців, шанси на успіх лікування були вищими, ніж у тих, хто отримував схему 6(H)REZ, хоча різниця не була статистично значущою.

Тривалість застосування левофлуксацину

У підгрупі з 241 пацієнтами, що отримували схему (H)REZ плюс фторхінолон середня тривалість застосування фторхінолону становила 6,1 місяців (міжквартильний IQR: 3,5, 8,4), а для REZ – 9 місяців (IQR: 7; 11). Отже, в обсерваційних дослідженнях, у яких було отримано інформацію для ІДП, здається, що тривалість лікування ґрунтувалася на завершенні 6 місяців лікування з фторхінолоном.

Набуття хіміорезистентності

Аналіз показав, що посилення резистентності до рифампіцину було нижчим у пацієнтів, які отримували схему 6(H)REZ (0,6 %), ніж у пацієнтів, які отримували схему >6(H)REZ (4,3 %). Це спостереження могло бути пов'язано з відбором і розподілом пацієнтів за конкретними схемами; наприклад, кількість пацієнтів з тяжким захворюванням була

²⁸ Кількість пацієнтів, виділених у цьому розділі, стосується розміру вибірки кожного дослідження. Однак розмір вибірки, що підлягає аналізу, пізніше був змінений, залежно від наявності ІДП для кожного проаналізованого результату (успіх лікування та смертність).

дещо більшою серед пацієнтів, які отримували схему >6(H)REZ. Однак, загалом, кількість спостережень для кожного порівняння була невеликою, а ефект не був статистично значущим (сВР 0,2, 95% ДМ: 0,02–1,70).

Побічні явища

Дані про побічні явища не оцінювали через відсутність стандартизації (різної звітності). ГРН також розглянула два звіти, що містять дані пацієнтів зі Сполучених Штатів Америки (США), в яких докладна оцінка побічних явищ передбачає ризик надмірної гепатотоксичності через комбінацію 6(H)REZ (85). Медикаментозно-індукована гепатотоксичність трапляється із протитуберкульозними препаратами. Повідомлялося також про осіб, які протягом 2 місяців отримували рифампіцин та піразинамід для лікування латентної ТБ-інфекції – у таких осіб спостерігалась значно більша гепатотоксичність, ніж у осіб, які отримували лише профілактичну терапію ізоніазидом (86). Невідомо, чи відрізняється ризик гепатотоксичності між схемами 6REZ та 6HREZ.

Додавання фторхінолона

У пацієнтів із Нрез-ТБ показники успіху лікування були вищими, коли до схем (H)REZ додавали фторхінолони, ніж тоді, коли пацієнтів лікували схемою 6(H)REZ або >6(H)REZ без додавання фторхінолонів (сСШ: 2,8, 95 % ДМ: 1,1–7,3). З додаванням фторхінолонів у пацієнтів, які отримували схему (H)REZ, кількість смертей зменшилась (сСШ: 0,4, 95 % ДМ: 0,2–1,1). Набуття додаткової резистентності з прогресуванням до МЛС ТБ також зменшувалося, коли фторхінолони додавали до схеми \geq 6(H)REZ (сСШ: 0,10, 95 % ДМ: 0,01-1,2), хоча і з малими абсолютними значеннями: 0,5 % (1/221) пацієнтів, що отримували схему \geq 6(H)REZ плюс фторхінолони, набули резистентності до рифампіцину в порівнянні з 3,8 % (44/1 160) пацієнтів, які не отримували фторхінолони. Залишковий вплив чинників міг посилити цей спостережуваний ефект. Отже, прямоту даних було знижено, оскільки було незрозуміло, чи застосовувались фторхінолони на початку лікування або лише після отримання результатів ТМЧ (на другий місяць чи пізніше).

Додавання стрептоміцину

Аналіз показав, що додавання стрептоміцину (до 3 місяців) до схеми (H)REZ із застосування піразинамідом менше ніж 4 місяці знижувало ймовірність успіху лікування (сСШ: 0,4, 95 % ДМ: 0,2-0,7) — ефект, який частково може бути пов'язаний із впливом спотворюючих чинників. Додавання стрептоміцину не знизило смертність у значущій мірі (див. ВООЗ вебдодаток 3 та ВООЗ вебдодаток 4). Не було даних про застосування інших ін'єкційних препаратів (тобто канаміцину, амікацину та капреоміцину) для лікування Нрез-ТБ.

Результати лікування

При аналізі загальних результатів лікування для кожної схеми, оціненої

для цього огляду, інші обмеження, пов'язані з характеристиками пацієнтів, включених у ці дослідження, були очевидні і не могли контролюватися. Ці обмеження полягали у відборі пацієнтів та призначенні лікування за певними схемами та їхньому взаємозв'язку зі ступенем захворювання. Результати виявилися гіршими у пацієнтів із захворюваннями легень, збереженням позитивного результату мазка мокротиння та наявністю в анамнезі попередньої протитуберкульозної терапії, які отримували схему 6(H)REZ або >6(H)REZ з додатковими 3 місяцями піразинамідом та 1-3 місяцями стрептоміцину (див. Нг ТБ, 2018 у ВООЗ вебдодатку 3). Однак обмежена кількість спостережень ускладнювала висновки, що ґрунтуються на тяжкості ТБ або впливі інших супутніх захворювань на цю схему.

Сформулювавши рекомендації, ГРН оцінила загальний баланс між користю та ризиками схеми (H)REZ-левофлоксацин; вони також розглядали цінності та вподобання (приділяючи особливу увагу міркуванням щодо рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятності та здійсненності), на додаток до клінічних результатів та потенційних ризиків підвищення токсичності (детальніше див. вебдодаток 3 та вебдодаток 4). Висновки ГРН полягали в тому, що схема, що складалася з 6-місячного застосування REZ плюс фторхінолонів, була пов'язана з вищими показниками успіху лікування (з додаванням ізоніазиду або без нього). Різниця між схемами 6(H)REZ та >6(H)REZ була незначною, трохи на користь 6-місячної схеми (не є статистично значущою). ГРН визнала, що неможливо контролювати всі можливі спотворюючі чинники за допомогою показання при порівнянні схем 6(H)REZ та >6(H)REZ. Як приклад (хоча дані про ступінь захворювання не були систематично зафіксовані для всіх пацієнтів, імовірно, більша кількість випадків тяжкого захворювань припадала на схеми >6(H)REZ, що призводило до поганих результатів для цієї групи пацієнтів (з огляду на ступінь захворювання), й, можливо, прихильність до схеми 6(H)REZ.

ГРН визнала наслідки для безпеки схеми (H)REZ-левофлоксацин, особливо для гепатотоксичності, пов'язаної з тривалим використанням схем, що містять піразинамід. Однак скорочення тривалості лікування піразинамідом до 3 місяців або менше було пов'язано з гіршими результатами лікування, принаймні, в схемах лікування Нрез-ТБ без фторхінолона. Крім того, застосування стрептоміцину в цих схемах не було пов'язано із суттєвою додатковою користю. Застосування стрептоміцину та інших ін'єкційних препаратів також було пов'язане із посиленням серйозних побічних явищ (87-89). Виходячи з цього, ГРН погодилася, що поточні дані підтримують використання схеми (H)REZ-левофлоксацин без стрептоміцину чи будь-якого іншого ін'єкційного препарату у випадках Нрез-ТБ, якщо немає вагомих причин для цього (наприклад, певні форми полірезистентності).

ГРН також зазначила, що для 6-місячної схеми пацієнти, ймовірно, матимуть високі показники ймовірності успішного результату без рецидивів і, особливо, використання схеми без застосування ін'єкційних препаратів. Члени ГРН погодилися, що використання схеми 6(H)REZ, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, враховуючи що вартість компонентів порівняно низька (в порівнянні з рекомендованими схемами лікування МЛС/Риф ТБ) та підвищена ймовірністьвилікування у значної кількості пацієнтів. Крім того, виключення стрептоміцину та інших ін'єкційних препаратів зменшує потенційні бар'єри для введення схеми.

Попри те що витрати пацієнта не були враховані в аналізі, ГРН погодилася, що поліпшення можливості діагностування для виявлення резистентності до ізоніазиду буде корисним. За оцінками аналізу моделювання, здійсненого для оновлення Настанови ВООЗ з програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу (8) в 2011 році, найкращою стратегією запобігання смерті та набутого МЛС ТБ було проведення ТМЧ у всіх пацієнтів до лікування, використовуючи експрес-тест, який виявляє резистентність до ізоніазиду та рифампіцину (90). Моделювання також показало, що експрес-тестування на резистентність до ізоніазиду та рифампіцину на момент встановлення діагнозу було економічно найвигіднішою стратегією тестування для будь-якої групи пацієнтів, навіть за дуже низьких рівнів резистентності серед хворих на ТБ (МЛС ТБ у > 1 % та резистентність до ізоніазиду [крім МЛС ТБ] у > 2 %).

Загалом, ГРН постановила, що використання схеми 6(H)REZ-левофлоксацин є здійсненим у більшості умов лікування ЛС ТБ, а використання схеми на основі пероральних лікарських засобів може підвищити здійсненність. Загалом, виходячи з наявних доказових даних, під час обговорення балансу співвідношення користь/ризик, вподобань та цінностей для пацієнтів та інших кінцевих користувачів, ГРН досягла загальної згоди щодо сприятливого ефекту, який може мати схема Нрез-ТБ, якщо її використовувати відповідно до цих рекомендацій. Хоча не було чітких доказових даних, які б припускали, що додавання ізоніазиду до цієї схеми буде корисним, комбінації з фіксованим дозуванням (КПФД) чотирьох лікарських засобів схеми (H)REZ можуть бути зручнішими для пацієнта та служби охорони здоров'я, оскільки вони усувають необхідність застосування одного препарату.

Відповідно до загального підходу лікування та догляду за пацієнтами, у яких діагностовано ЛС ТБ, ретельний відбір пацієнтів є основним принципом. Перед початком схеми (H)REZ-левофлоксацин важливо виключити резистентність до рифампіцину, використовуючи рекомендовані ВООЗ генотипічні або фенотипічні методи (91, 92). В ідеалі резистентність до фторхінолонів (і за можливості до піразинаміду) потрібно аналогічно виключити перед лікуванням, щоб запобігти набуттю

додаткової хіміорезистентності (див. розділ 4.4.3).

Емпіричне лікування Нрез-ТБ здебільшого не рекомендується. У випадках, коли діагноз Нрез-ТБ є лише припущенням (наприклад, близькі контактні особи індексних випадків з Нрез-ТБ з активною формою ТБ, але без лабораторного підтвердження Нрез-ТБ), схема (H)REZ-левофлоксацин може бути призначена до лабораторного підтвердження резистентності до ізоніазиду, за умови, що резистентність до рифампіцину виключена. Якщо результати ТМЧ в кінцевому підсумку вказують на чутливість до ізоніазиду, левофлоксацин припиняється, і пацієнт завершує схему 2HREZ/4HR (тобто 2 місяці HREZ, а потім 4 місяці HR). Пацієнтам, у яких виявлено Нрез-ТБ після початку лікування схемою 2HREZ/4HR, препарати схеми (H)REZ продовжують (або знову вводять піразинамід та етамбутол) та додають левофлоксацин, коли виключена резистентність до рифампіцину.

Тривалість схеми (H)REZ-левофлоксацин зазвичай визначається потребою у 6-місячній схемі, що містить левофлоксацин. Отже, якщо діагноз Нрез-ТБ ставлять після того, як лікування ТБ першого ряду вже розпочато, до кінця лікування пацієнт може отримати більше ніж 6-місячну схему (H)REZ. Коли підтвердження резистентності до ізоніазиду здійснюється із запізненням після лікування схемою 2HREZ/4HR (наприклад, за 5 місяців після початку фази продовження), лікар повинен вирішити, виходячи з оцінки стану пацієнта, чи потрібно починати 6-місячну схему (H)REZ–левофлоксацин.

Додавання левофлоксацину до (H)REZ рекомендується для всіх пацієнтів із Нрез-ТБ, за винятком таких ситуацій: резистентність до рифампіцину не виключена; відома або підозрювана резистентність до левофлоксацину; відома непереносність фторхінолонів; відомий або підозрюваний ризик подовження інтервалу QT; вагітність або годування груддю (не є абсолютним протипоказанням). У випадках Нрез-ТБ, коли фторхінолон не може бути використаний, пацієнта все ще можуть лікувати схемою 6(H)REZ.

При підозрі або підтвердженні додаткової резистентності (особливо до піразинаміду), відповідні схеми лікування повинні бути розроблені індивідуально. Дані, що розглядаються в цій настанові, не можуть надати окремих доказових рекомендацій для таких випадків.

За можливістю, аналіз на резистентність до ізоніазиду також повинен надавати інформацію про конкретні мутації, пов'язані з резистентністю до ізоніазиду (katG або inhA). Крім того, інформація про загальний статус ацетилятора²⁹ на рівні країни чи регіону буде корисною, враховуючи що вона може мати наслідки для розробки схеми (93).

²⁹ Зниження ефективності та токсичності ізоніазиду пов'язана з його підвищеним метаболізмом (ацетилюванням) у певних осіб, що визначається мутаціями в гені N-ацетилтрансферази 2 (NAT2).

Доступні автоматизовані високопродуктивні діагностичні платформи на основі картриджів (як альтернатива LPA), і країни мають можливість їх використовувати. Ці платформи можуть одночасно або окремими тестами виявляти ТБ та резистентність до рифампіцину, фторхінолонів та ізоніазиду.

4.4.2. Міркування щодо підгруп

Діти

В огляді ІДП лише 2 % пацієнтів із Нрез-ТБ були дітьми; отже, окрема оцінка впливу на дітей була неможливою. Однак немає причин, з яких результати та рекомендації не можна екстраполювати з дорослих на дітей, враховуючи що компоненти схеми вже багато років є стандартними протитуберкульозними препаратами для дітей.

Пацієнти з тяжким перебігом ТБ

Попри те що аналіз ІДП не надав доказових даних щодо тривалості лікування, подовження схеми 6(Н)REZ-левофлоксацин до більш ніж 6 місяців може розглядатися індивідуально для пацієнтів із тяжким захворюванням (94). Подовження лікування в деяких випадках може підвищити ризик виникнення побічних явищ (див. розділ 1.5).

Люди, які живуть з ВІЛ

Вплив тривалого лікування ТБ серед ЛЖВ з АРТ або без неї вивчався серед пацієнтів із чутливим ТБ (95). У цих випадках частота рецидиву була у 2,4 раза вищою у ЛЖВ, які не отримували АРТ та які отримували 6-місячне лікування, ніж у пацієнтів, у яких лікування було подовжене (до 9 місяців). У пацієнтів із чутливим ТБ, які розпочали АРТ, не спостерігалось значущої користі від подовження схем, що містять рифампіцин, протягом більше ніж 6 місяців (37). У поточному аналізі лише обмежена кількість пацієнтів отримували АРТ; проте у хворих на ТБ із ВІЛ-коінфекцією першочерговим завданням є забезпечення початку АРТ протягом 8 тижнів від початку лікування ТБ (незалежно від кількості клітин CD4), згідно з настановами ВООЗ (96). Отже, схема 6(Н)REZ-левофлоксацин рекомендується для ЛЖВ.

Позалегеневе захворювання

Не було даних про пацієнтів із тяжким позалегеневим Нг ТБ. Запропонована схема, ймовірно, буде ефективною навіть у цих пацієнтів. Однак лікування пацієнтів із позалегеневим ТБ повинно бути розроблено під час консультації з відповідними фахівцями (наприклад, лікарями-інфекціоністами та неврологами) для того, щоб визначитися з окремими варіаціями тривалості лікування та надавати підтримувальну допомогу.

4.4.3 Міркування щодо впровадження

Окремі випадки

Впровадження цих рекомендацій передбачає застосування схеми (Н)REZ-

левофлоксацин лише у пацієнтів, у яких підтверджена резистентність до ізоніазиду та виключена резистентність до рифампіцину. Переважно, тестування на резистентність до фторхінолонів (і за можливості до піразинаміду) також проводиться до початку лікування. Передбачається, що схема лікування Нрез-ТБ застосовуватиметься в таких ситуаціях:

- *Перш ніж розпочати лікування ТБ, підтверджують Нрез-ТБ та чутливість до рифампіцину.* Лікування (Н)REZ-левофлоксацином починається негайно. При впевненому припущенні діагнозу (наприклад, тісні контакти підтвердженого джерела Нрез-ТБ), але все ще не отримано результати ТМЧ, дозволяється розпочати схему лікування. Якщо результати ТМЧ, отримані на початку, виявляють чутливість до ізоніазиду, левофлоксацин припиняють, і пацієнт продовжує лікування, щоб завершити схему 2HREZ/4HR.

- *Нрез-ТБ підтверджують після початку лікування схемою 2HREZ/4HR.* Сюди входять пацієнти, які мали недіагностовану резистентність до ізоніазиду на початку або у кого розвинулася резистентність до ізоніазиду пізніше під час лікування першого ряду. У таких випадках необхідно провести (або повторити) швидке молекулярне тестування на резистентність до рифампіцину. Після виключення резистентності до рифампіцину призначається повну 6-місячну схему (Н)REZ-левофлоксацин. Тривалість зумовлена потребує вводити левофлоксацин протягом 6 місяців, що здебільшого означає, що супутні лікарські засоби першого ряду застосовуються довше, ніж левофлоксацин. Якщо виявлено резистентність до рифампіцину, пацієнту потрібно почати рекомендовану схему лікування МЛС ТБ, як описано в розділах 4.1-4.3. цієї Настанови.

Коментар Робочої Групи:

Незважаючи на те, що було проведено небагато досліджень з лікування монорезистентності до ізоніазиду^{30,31,32,33}, було ще менше досліджень з лікування полірезистентності до ізоніазиду³⁴. 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 було узгоджено з

³⁰ Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. Chest. 2001;119:1730-6. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.119.6.1730>

³¹ Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lim SY et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis. 2008;8. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-6>

³² Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6:952-8. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475140>

³³ 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;6:265-75. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X)

³⁴ <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311390/WHO-CDS-TB-2019.3-eng.pdf>

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 консилиумом 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.

Можливість діагностування

Загальною метою лікування ТБ є досягнення вилікування без рецидивів у всіх пацієнтів, переривання передачі *M. tuberculosis* та запобігання набуттю (або посиленню) додаткової хіміорезистентності. В усьому світі Нрез-ТБ є поширенішим, ніж МЛС ТБ. Отже, всі країни повинні перейти на загальне тестування на резистентність до ізоніазиду та рифампіцину на початку лікування ТБ та до забезпечення ретельного відбору пацієнтів, які відповідають критеріям застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин³⁵. Мінімальна можливість діагностування для належного застосування цих рекомендацій – це швидке молекулярне тестування на резистентність до рифампіцину до початку лікування схемою Нрез-ТБ і бажано виключення резистентності до фторхінолону за допомогою тестів, рекомендованих ВООЗ.

Швидкі молекулярні тести, такі як Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/XDR та LPA, є кращими для орієнтації на вибір пацієнта для схеми (H)REZ-

³⁵ Зв'язок між наявністю в анамнезі попереднього лікування ТБ та Нрез-ТБ є менш сильним, ніж у МЛС ТБ. Як результат, попереднє лікування ТБ є менш надійним, оскільки воно є профілактикою Hг ТБ, тому важлива лабораторна діагностика.

левофлоксацин (92, 97).

Нагляд за резистентним ТБ вказує на те, що резистентність до фторхінолонів серед хворих на рифампіцин-резистентний ТБ здебільшого у всьому світі низька (98). Однак національні дані про поширеність резистентності до фторхінолонів – включаючи цільове або повногеномне секвенування для виявлення специфічних мутацій, пов'язаних з резистентністю до фторхінолонів (52) – могли б допомогти керувати політикою тестування, коли країни впровадять рекомендації щодо лікування Нг ТБ.

При підозрі або підтвердженні додаткової резистентності (наприклад, як до фторхінолонів, так і до піразинаміду) схеми лікування, що включають інші протитуберкульозні препарати, повинні бути розроблені індивідуально. Поточний огляд не надав додаткових доказових даних щодо ефективних схем лікування у пацієнтів із полірезистентним захворюванням.

Догляд та ретельний моніторинг пацієнтів необхідні для того, щоб досягти максимальної прихильності до лікування та забезпечити раннє виявлення пацієнтів, які не відповідають на лікування (наприклад, тих, хто має резистентний посів мокротиння або позитивний результат мазка). За відсутності відповіді на лікування ТМЧ для рифампіцину та фторхінолонів потрібно повторити, бажано із застосуванням Xpert MTB/XDR або LPA. Задokumentоване набуття резистентності до рифампіцину або фторхінолону під час схеми лікування Нг ТБ повинно попереджати лікаря про необхідність переглянути весь клінічний та мікробіологічний статус пацієнта та відповідно змінити схему.

Левовфлоксацин пропонується як фторхінолон першого вибору в схемі лікування Нг ТБ з кількох причин. По-перше, профіль безпеки цього препарату краще характеризується, ніж у інших фторхінолонів, а левофлоксацин був фторхінолоном, який найчастіше використовується в дослідженнях, розглянутих для цієї настанови. По-друге, в порівнянні з моксифлоксацином левофлоксацин має менше відомих взаємодій з іншими лікарськими засобами. Наприклад, хоча і пікова концентрація в плазмі крові, і вплив моксифлоксацину значно зменшуються при поєднанні препарату з рифампіцином (99), такий самий ефект не було зафіксовано для левофлоксацину, імовірно, тому що левофлоксацин має обмежений метаболізм у людини та виводиться з сечею в незміненому вигляді (100). По-третє, хоч левофлоксацин може порушувати кліренс ламівудину, на відміну від моксифлоксацину, протипоказань до його застосування з іншими антиретровірусними засобами немає (36).

Додавання левофлоксацину до схеми (H)REZ рекомендується пацієнтам із Нг ТБ, за винятком таких ситуацій:

- резистентність до рифампіцину не може бути виключена (тобто

невідомо чутливість до рифампіцину або невизначені або помилкові результати тесту Xpert MTB/XDR);

- відома або підозрювана резистентність до левофлоксацину;
- відома непереносність фторхінолонів;
- відомий або підозрюваний ризик подовженого інтервалу QT³⁶;
- за можливості, під час вагітності або годування груддю (не є абсолютним протипоказанням).

Інколи підтвердження резистентності до ізоніазиду надходить із запізненням (наприклад, за 5 місяців у схемі 2HREZ/4HR). У таких випадках рішення про початок 6-місячної схеми (H)REZ-левофлоксацин залежить від клінічного та мікробіологічного стану пацієнта.

Якщо левофлоксацин протипоказаний через токсичність або резистентність, пацієнту може бути призначена схема 6(H)REZ як альтернатива. На підставі результатів огляду доказових даних щодо цієї настанови заміна левофлоксацину ін'єкційним препаратом НЕ рекомендується. Огляд доказових даних не продемонстрував вплив інших протитуберкульозних препаратів другого ряду на вдачу лікування.

Додавання ізоніазиду

Не було чітких доказових даних щодо того, що додавання ізоніазиду впливає на пацієнтів (тобто додає користі чи ризику). Для зручності пацієнта та простоти введення, КПФД HREZ³⁷ з чотирма препаратами може бути використана для застосування схеми лікування Hрез-ТБ разом з левофлоксацином.

Використання ізоніазиду у високих дозах (10-15 мг/кг на добу у дорослих) не оцінювалося в цьому огляді, оскільки не було достатньо даних. Однак ГРН обговорила вплив збільшення дозування ізоніазиду, який перевищує той, що надається у КПФД груп за масою тіла, залежно від типу виявлених молекулярних мутацій. Дані *in vitro* свідчать про те, що при виявленні специфічних мутацій *inhA* (і за відсутності мутацій *katG*) збільшення дози ізоніазиду, ймовірно, буде ефективним; отже, можна розглядати додатковий ізоніазид до максимальної дози 15 мг/кг на добу. У разі мутацій *katG*, які зазвичай надають резистентність вищого рівня, ефективність ізоніазиду у вищій дозі є меншою ймовірністю (101)³⁸.

Дозування

³⁶ QT, скорегований від вихідного рівня. Повідомлялося про подовження інтервалу QT та поодинокі випадки шлуночкової тахікардії типу «пірует». Уникайте використання у пацієнтів із відомим подовженням інтервалу QT, осіб із гіпокаліємією та інших препаратів, що подовжують інтервал QT.

³⁷ Хоча більшість країн наразі закуповують чотириккомпонентну КПФД через партнерство «Покласти край ТБ» Глобального лікарського фонду (GDF), в умовах, коли доступна лише трикомпонентна КПФД (тобто HRZ), етамбутол потрібно вводити окремо.

³⁸ Ізольована мутація *katG* або *inhA* може відповідати мінливим рівням МІК. Це означає, що мутації *inhA* не завжди вказують на резистентність до ізоніазиду низького рівня, або що мутації *katG* не обов'язково корелюють із резистентністю до ізоніазиду високого рівня. Наявність обидвох мутацій зазвичай є ознакою резистентності високого рівня (101).

Хоча аналіз ІДП не надав доказових даних щодо частоти дозування, краще уникати періодичної або розділеної дози схеми 6(H)REZ-левофлоксацин (37, 102, 103). За відсутності повної інформації про оптимальні дози препарату схема дозування левофлоксацину у групах за масою тіла рекомендується³⁹.

Взаємодія між лікарськими засобами

Левофлоксацин може порушувати кліренс ламівудину (збільшувати рівень ламівудину), але він не протипоказаний з іншими антиретровірусними засобами, і не потрібно коригувати дозування лікарських засобів (36). Одночасне застосування левофлоксацину з пероральними двовалентними катіоновмісними сполуками (наприклад, антацидами) може погіршити його всмоктування та його потрібно уникати (10). Обмежувати одночасне вживання молочних продуктів не є обов'язковим.

Подовження лікування понад 6 місяців

Подовження лікування понад 6 місяців може розглядатися для пацієнтів із тяжким захворюванням або для тих, у кого негативний результат мазка або посіву. Під час посіву потрібно виключити набуття додаткової резистентності до рифампіцину, як і можливість резистентності до фторхінолонів та піразинаміду. Такі пацієнти потребують ретельного моніторингу та спостереження.

Вартість

Аналіз ефективності витрат для цього огляду не проводився. У таблиці 4.1 представлені орієнтовні ціни за повний курс лікарських препаратів з різними схемами для дорослих, виходячи з вартості препаратів, доступних через GDF (45). Використання КПФД, навіть для частини схеми, зменшує витрати. Лікарські засоби, необхідні для схеми 6HREZ-левофлоксацин, коштують приблизно втричі більше, ніж при схемі 2HREZ/4HR при використанні КПФД HREZ. Не передбачається, що лікування Нрез-ТБ відповідно до цієї настанови значуще збільшить операційні витрати.

Таблиця 4.1. Ілюстративні витрати на схеми, які використовуються для лікування Нрез-ТБ, в порівнянні з 6-місячною схемою лікування ТБ першого ряду

Схема	Середні ціни, дол. США ^a
2HREZ/4HR	36
6HREZ	55

³⁹ Дослідження, включені до цього аналізу ІДП, включали використання схем, що містять левофлоксацин (зазвичай у дозі 750-1000 мг/добу), моксифлоксацин (400 мг/добу) або гатифлоксацин (400 мг на добу), а також фторхінолони раннього покоління (ципрофлоксацин та офлоксацин), які більше не рекомендуються для лікування резистентного ТБ. Наразі гатифлоксацин відсутній у лікарських формах гарантованої якості, а ципрофлоксацин та офлоксацин більше не рекомендується використовувати для лікування резистентного ТБ.

6REZ-Lfx	99
6HREZ-Lfx	76
9HREZ-Lfx	113

КПФД — комбінація фіксованих доз; HR — ізоніазид і рифампіцин; HREZ — ізоніазид, рифампіцин, етамбутол і піразинамід; Hr ТБ — рифампіцин-чутливий, ізоніазид-резистентний ТБ; Lfx — левофлоксацин; REZ — рифампіцин, етамбутол і піразинамід; ТБ – туберкульоз.

а Ціни станом на 15 березня 2020 року для дорослої людини вагою 60 кг і відображають використання КПФД, коли це можливо. Середні ціни ґрунтуються на перспективному розподілі частки на ринку та є лише орієнтовними. Для бюджетування рекомендується використовувати ціни кошторису від партнерства «Покласти край ТБ» (45).

Джерело: Партнерство «Покласти край ТБ» (2020) (45).

Прихильність до терапії

Аналіз ІДП містив обмежені дані щодо стратегій прихильності до терапії, такі як лікування під безпосереднім наглядом та терапія самостійного лікування (ТСЛ). Покращені показники успіху лікування пов'язані з підвищеним доглядом за пацієнтами, включаючи підтримку прихильності до прийому ліків (наприклад, за допомогою цифрових технологій) або інших засобів, як рекомендує ВООЗ (37). На відміну від схем лікування чутливого ТБ та МЛС ТБ рекомендована схема лікування Нрез-ТБ не має інтенсивної фази та фази продовження, що спрощує проведення та моніторинг лікування.

4.4.4. Моніторинг і оцінка

Пацієнтів, які отримують схему (H)REZ-левофлоксацин, необхідно контролювати під час лікування, використовуючи схеми клінічних та лабораторних досліджень. Значення, які потрібно використовувати при встановленні результатів, такі ж, як і для резистентного ТБ (79). Ознаки відсутності відповіді або невдачі лікування має супроводжувати ТМЧ щодо резистентності до рифампіцину та за можливості до фторхінолонів та піразинаміду. Щоб обмежити ризик набуття додаткової резистентності, потрібно уникати додавання одиничних протитуберкульозних препаратів пацієнтам з позитивним результатом мазка або посіву після 2 місяця лікування, пацієнтам без сприятливої клінічної відповіді, та особам без результатів ТМЧ.

Як і будь-яке інше лікування ТБ та схема лікування, необхідні заходи безпеки для забезпечення швидкого виявлення та правильного лікування серйозних побічних явищ. Ретельний клінічний моніторинг є важливим для всіх пацієнтів, які отримують цю схему лікування, особливо функціональні печінкові проби, враховуючи гепатотоксичний потенціал тривалого застосування піразинаміду. За можливості усіх пацієнтів потрібно обстежувати щомісяця на рівень АСТ (також відомої як сироваткова глутамінова оксалоацетинова трансаміназа, СГОТ). Якщо ресурси не доступні для моніторингу всіх пацієнтів, які отримують схему лікування Нрез-ТБ, настійно рекомендується щомісячний контроль

пацієнтів з високим ризиком (наприклад, пацієнтів, коінфікованих вірусним гепатитом або з наявністю в анамнезі надмірного вживання алкоголю). Крім того, для запобігання та управління потенційним токсичним ефектом етамбутолу у дітей (наприклад, ретробульбарний неврит) необхідно дотримуватися правильних доз, рекомендованих для дітей. Ранні ознаки токсичності етамбутолу можна перевірити у дітей старшого віку через зміну з червоного до зеленого кольору. Моніторинг ретробульбарного невриту можна проводити рано, коли це доречно (104).

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

Методи обстеження	Дозування					
	До початку лікування або 0 доз	30 доз*	60 доз*	90 доз*	120 доз*	180 доз*/ кінець лікування *
Бактеріологічне дослідження	X (2 зразки)	X (1 зразок)	X (1 зразок)	X (1 зразок)	X (1 зразок)	X (1 зразок)
Культуральне дослідження на рідке середовище	X (1 зразок)		X (1 зразок) якщо результат позитивний			
Культуральне дослідження на щільне середовище	X (1 зразок)		X (1 зразок) якщо результат			X (1 зразок) незалежно від результатів

			позитивний			мікроскоп її
ТМЧ на рідке Середовище	X до АМБП першого ряду та до фторхінолонів при резистентності до H; до решти АМБП другого ряду – при резистентності до R або МЛС-ТБ		X (1 зразок) до АМБП першого та другого ряду			
ТМЧ на Щільне Середовище (лише за Відсутності Витратних Матеріалів для рідкого поживного середовища)	X до АМБП першого ряду та до фторхінолонів при резистентності до H; до решти АМБП другого ряду – при резистентності до R або МЛС-ТБ		X (1 зразок) до АМБП першого та другого ряду			
ТМЧ (молекулярно-генетичні методи)	X до АМБП першого ряду; до АМБП другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ		X до АМБП першого ряду, до АМБП другого ряду при резистентності до R або МЛС-ТБ			

Молекулярно-генетичні Методи	X		(X) 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.

Календар клінічного моніторингу стану пацієнтів з Нрез-ТБ відповідає рекомендаціям ВООЗ (WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>) та аМБЛ (aDSM: Framework for implementation; <https://www.who.int/tb/publications/aDSM/en/>).

Розділ 4.5. Моніторинг відповіді пацієнта на лікування МЛС ТБ з використанням посіву

Рекомендація

У хворих на МЛС/Риф-ТБ, які отримують довгострокові схеми лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на додаток до мікроскопії мазка мокротиння для контролю відповіді на лікування. (Сильна рекомендація, помірна впевненість в оцінці точності тестування)

Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць.

4.5.1. Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація в цьому розділі стосується запитання РІСО:

Запитання РІСО (МЛС/Риф ТБ, 2018). У пацієнтів з МЛС/Риф ТБ, які отримують лікування за тривалішими або коротшими схемами лікування, складеними відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи моніторинг з використанням щомісячного посіву на додаток до мікроскопії мазка підвищує ймовірність виявлення відсутності відповіді на лікування?

Попередні дослідження показали, що щомісячний посів є оптимальною стратегією для виявлення відсутності відповіді якомога раніше та був умовно рекомендований ВООЗ у 2011 році як кращий підхід (8, 105, 106). Очікується, що результати перевірки та аналізу доказових даних, проведені з цього питання, впливатимуть на продовження чинності рекомендації ВООЗ 2011 року (8). Відтоді в глобальному масштабі відбулися значні зміни в методах лікування МЛС ТБ, такі як ширше

використання фторхінолонів пізнього покоління, бедаквіліну та лінезоліду; тенденція до тривалішої інтенсивної фази; і широке використання коротшої схеми, що може впливати на швидкість і тривалість конверсії посіву під час фази продовження, коли це запитання РІСО має найбільшу актуальність.

Досягнення бактеріологічної конверсії з позитивної на негативну широко використовується для оцінки відповіді на лікування як чутливого ТБ, так і резистентного ТБ. Посів є чутливішим дослідженням на бактеріологічне підтвердження ТБ, ніж пряма мікроскопія мокротиння та інших біологічних зразків. Посів також сприяє фенотипному тестуванню на ТМЧ, що є критичним чинником діагностики ТБ. Однак посів потребує значної логістичної організації та добре обладнаної лабораторії для обмеження перехресної контамінації, забезпечення належного росту бактерій та відповідності іншим стандартам якості. Окрім вимог до ресурсів, результати посіву стають доступними після значної затримки протягом тижнів чи місяців, помітно контрастуючи з відносною безпосередністю результату прямої мікроскопії (хоча мікроскопія не може підтвердити життєздатність мікобактерій). Хоча молекулярні методи тепер можуть забезпечити швидкий і надійний діагноз, вони не можуть замінити посів або мікроскопію для моніторингу бактеріологічного стану під час лікування.

Доказові дані, які використовуються для дослідження додаткової цінності посіву за допомогою мікроскопії мазка мокротиння та оптимальної частоти моніторингу, були отримані з підмножини ІДП, отриманій ВООЗ від ПАР для оновлення 2018 року. Ці обсерваційні дані з ПАР налічували 26522 пацієнтів. З них 22760 медичних карток не були включені в набір даних з таких причин: 11236 мали результати смертності або втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження після лікування; 698 мали успішний результат лікування, але отримали менше 17,5 місяця лікування; у 1 357 було зафіксовано менше шести зразків посіву; у 1 632 не було зафіксовано посіву на вихідному рівні; у 2 502 були негативні результати посіву; у 2 920 був негативний мазок на вихідному рівні або відсутній мазок на вихідному рівні, а у 2 415 – недостатньо даних про мазок, щоб вони відповідали даним про посів. Решта 3762 пацієнтів із МЛС/Риф ТБ (з яких 1,8 % були дітьми у віці до 15 років) отримувати триваліші схеми лікування МЛС ТБ між 2010 та 2015 роками, й для них були дані про щомісячний мазок та дані про посів протягом лікування, щоб відповісти на запитання РІСО 11 (МЛС/Риф ТБ, 2018). Близько 60 % з цих пацієнтів були ЛЖВ. Аналіз зосереджувався на тому, чи потрібен щомісячний посів в порівнянні з щомісячною мікроскопією мазка або посів кожні 2 місяці, щоб не пропустити невдачу лікування у пацієнтів із МЛС/Риф ТБ, що отримують лікування. Шанси невдачі лікування у пацієнтів, у яких не відбулась конверсія за 6 місяців або пізніше, також обговорювались (див.

таблицю 5.1). Дані не могли охопити результат набуття (посилення) додаткової хіміорезистентності, і вони не могли безпосередньо оцінити те, чи впливала частота мікроскопії посіву/мазка на невдачу лікування в пацієнтів, що отримували коротшу схему лікування МЛС ТБ протягом 9-12 місяців, передбачену в оригінальному питанні RICO 11 (МЛС/Риф ТБ, 2018). На підставі оцінки якості доказових даних, проведеної з використанням заздалегідь визначених критеріїв та задокументованих у GRADEpro, вірогідність доказів щодо точності дослідження була оцінена як умовна.

У метааналізі ІДП порівняли ефективність двох методів з погляду чутливості та специфічності, а також проведення посіву один раз на місяць порівняно з одним разом на 2 місяці (для оцінки мінімальної частоти дослідження, необхідної, щоб без потреби не відкладати будь-який перегляд лікування). Основна увага в аналізі приділялась порівнянню того, як два дослідження виконувались з погляду прогнозування недостатності лікування або рецидиву.

Основними висновками аналізу було те, що щомісячний посів мав вищу чутливість, ніж щомісячна мікроскопія мазка (0,93 та 0,51), але дещо нижчу специфічність (0,97 та 0,99). Так само чутливість посіву, що робиться щомісяця, значно вища, ніж раз на 2 місяці (0,93 проти 0,73), але має дещо нижчу специфічність (0,97 проти 0,98). Щомісячний посів збільшує кількість виявлених пацієнтів із позитивним бактеріологічним результатом га 13 на 1 000 пацієнтів та зменшує хибнонегативні результати на 13 на 1 000 пацієнтів в порівнянні з мікроскопією мазка мокротиння. На противагу цьому щомісячний посів, за оцінками, призводить до 17 на 1 000 менше негативних результатів і 17 на 1 000 більше хибнопозитивних результатів при невдачі лікування, що означає, що лікування може бути продовжене у випадку помилкової позитивності або пропущеної негативності. Додаткові незручності для пацієнта та програми вважаються відносно невеликими, враховуючи що використання багатьох зразків мокротиння та багатьох інших біологічних зразків зазвичай неінвазивне і є звичайною практикою у багатьох програмах. В умовах, коли тестування повторюється щомісяця, навряд чи один хибнопозитивний результат тесту виявиться шкідливим для пацієнта, оскільки рішення щодо лікування зазвичай залежать від щонайменше двох послідовних позитивних результатів (для позначення тривалої позитивності або реверсії), а ефект одного хибного результату триватиме лише, доки не буде повідомлено про тест, повторений через 1 місяць.

Приблизні шанси невдачі лікування постійно зростали з кожним додатковим місяцем без бактеріологічної конверсії, з 3,6 наприкінці першого місяця до 45 на восьмому місяці при використанні посіву (таблиця 5.1). Однак жодна дискретна гранична точка, яка могла б послугувати надійним маркером невдачі схеми лікування, не могла бути виявлена, при

якій шанси невдачі різко зростають під час моніторингу за допомогою мікроскопії мазка мокротиння або посіву. Поріг, коли потрібно змінити лікування, залежить від бажання клініциста звести до мінімуму ризик невдачі й, зокрема, обмежити ризик продовження невдалої схеми лікування.

Таблиця 5.1. Приблизні відношення шансів (95 % ДІ) невдачі лікування в пацієнтів із МЛС/Риф ТБ без конверсії мокротиння до кінця послідовних місяців лікування в порівнянні з пацієнтами з конверсією, за методом дослідження, для запитання PICO 7 МЛС/Риф ТБ, 2018 (ПАР, n=3762)

Приблизні відношення шансів відповідно до	Місяць							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Посів	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, 10,80)	(6,88, 15,38)	(10,72, 25,00)	(15,53, 39,20)	(26,53, 74,46)
Мікроскопія мазка	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)

ДМ — довірчі межі; ІДП — індивідуальні дані пацієнта; МЛС/Риф ТБ — мультирезистентний або рифампіцин-резистентний ТБ; PICO — Формула ПВПР (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes).

У оцінках точності тесту була помірна якість, і ГРН вважала, що в нормальних умовах посів завжди буде чутливішим дослідженням з позитивним бактеріальним статусом, ніж мікроскопія мазка мокротиння. Однак вірогідність доказів була визнана низькою. Ефекти, які спостерігаються, можуть бути різними для пацієнтів або груп пацієнтів з профілем, який помітно відрізняється від тих, що включений в аналіз, таких як низькі показники поширеності ВІЛ, діти, пацієнти із позалегеневими формами захворювання або пацієнти, які отримували короткострокову схему лікування МЛС ТБ. З 762 пацієнти, що були включені в аналіз, мали дуже схожі клінічні характеристики з 22760 особами, які були виключені, хоча вони мали меншу ймовірність коінфекції ВІЛ, мали анамнез попереднього лікування або мали медикаментозну резистентність другого ряду. З іншого боку, показник невдачі у тих, хто були включені до аналізу, становив лише 3 % в порівнянні з 12,7 % тих, що не були включені до аналізу.

4.5.2 Міркування щодо підгруп

Рекомендація застосовуватиметься до будь-якої тривалішої схеми, незалежно від кількості застосованих препаратів групи А, В або С та від того, чи використовувалась ін'єкційна (інтенсивна) фаза. ГРН вважає, що результати можуть застосовуватися до інших ключових підгруп пацієнтів.

Пацієнти віком до 15 років із МЛС/Риф ТБ

Пацієнти віком до 15 років із МЛС/Риф ТБ становили менше 2 % в ІДП метаналізу, аналізованих щодо запитання РІСО 11 (МЛС/Риф ТБ, 2018). Діти раннього віку зазвичай не можуть спонтанно виділяти достатню кількість мокротиння для встановлення бактеріологічного діагнозу (багато людей здебільшого мають негативний результат мікроскопії мазка). У цих пацієнтів посів може бути чутливішим для виявлення життєздатних туберкульозних бацил, навіть якщо в мокротинні або інших зразках є дуже мало організмів, нижче межі виявлення прямої мікроскопії. Однак у дітей, які не можуть відкашлятися, можна брати зразки шлункових аспіратів або індукованого мокротиння, але повторення таких досліджень щомісяця може бути неприйнятним.

Позалегенеve захворювання

Позалегенеve захворювання зазвичай є олігобацилярним, тому біологічні зразки можуть містити мало бацил або взагалі їх не містити. У такій ситуації виявлення резистентного захворювання є ймовірнішим під час посіву, хоча збір зразків часто створює проблеми. Пряму мікроскопію все ж потрібно здійснити, оскільки вона може визначити позитивність набагато швидше, ніж посів.

ВІЛ-негативні особи

ВІЛ-негативні особи із ТБ зазвичай мають більший вміст бактерій у мокротинні та велику ймовірність виявлення за допомогою мікроскопії мазка. У такій ситуації можна очікувати, що різниця в чутливості між мазком і посівом буде менш виразною, оскільки менше пацієнтів матиме підпороговий вміст бактерій. Однак минулі дослідження наборів даних із багатьох дослідницьких центрів, у яких ВІЛ-позитивність була низькою, призвели до рекомендації ВООЗ ще у 2011 році щодо одночасного використання як мікроскопії, так і посіву, бажано щомісяця.

Пацієнти, які отримують коротшу схему лікування МЛС ТБ

Пацієнти, які отримують коротшу схему лікування МЛС ТБ, мають значно меншу тривалість інтенсивної фази та загального лікування. Вони отримують сім препаратів на початковій фазі і, якщо вони повністю відповідають критеріям включення/невключення, зазвичай мають сприятливіший прогноз, ніж інші пацієнти із МЛС ТБ. Отже, НТП можуть враховувати, що пацієнтам, які отримують коротшу схему лікування МЛС ТБ, може знадобитися рідший або взагалі не знадобиться посів для контролю лікування. Хоча цей аналіз не включав пацієнтів, які отримували коротшу схему лікування, ГРН пропонує НТП, які впроваджують цю схему, прагнути до частіших досліджень методом посіву, особливо після інтенсивної фази, щоб підтвердити бактеріологічне вилікування у пацієнтів, які завершили лікування без ознак невдачі лікування. Будь-які ознаки рецидиву після припинення лікування також потрібно

досліджувати за допомогою мікроскопії мазка мокротиння, посіву та ТМЧ.

4.5.3 Міркування щодо впровадження

Якісні зразки мокротиння необхідні для того, щоб лабораторії могли правильно діагностувати ТБ. Крім того, лабораторії повинні мати достатньо місця для забезпечення якості, безпеки та ефективності послуг, що надаються клієнтам, чий зразки досліджуються, та для забезпечення безпеки персоналу лабораторії, пацієнтів та відвідувачів (107). Деякі країни мають труднощі з впровадженням та забезпеченням якості посіву мокротиння, що впливає на цю рекомендацію, оскільки це залежить від доступу до лабораторій, які можуть запропонувати посів для виявлення ТБ. Мікроскопія мазка мокротиння та посів також залежать від якості мокротиння, тому треба подбати про отримання належних зразків та транспортування їх до лабораторії відповідно до стандартних процедур, щоб підтримувати життєздатність бацил для отримання дійсного результату посіву.

У програмних умовах лікар-практик, що лікує пацієнтів із МЛС ТБ, зазвичай керується не лише бактеріологічними аналізами, але й маркерами відповіді на лікування або прогресування захворювання, такими як загальний стан пацієнта, збільшення ваги з часом, усунення проявів захворювання, показників крові та результатів візуалізації (наприклад, рентгенографії органів грудної клітки).

Потенційне використання тесту Xpert MTB/RIF для моніторингу відповіді на лікування ще не визначено (108, 109).

Проведення частішого посіву потребуватиме надання відповідних ресурсів як лабораторіям, які проводять дослідження, так і пацієнту, якому, можливо, доведеться частіше відвідувати заклади і оплачувати дослідження. Необхідно враховувати цінності та вподобання пацієнтів, щоб забезпечити прийнятнішу послугу та пацієнтоорієнтовану допомогу. Посилення моніторингу не повинно здійснюватися внаслідок надмірних лабораторних послуг або порушення рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я за рахунок витіснення ресурсів з інших важливих компонентів програми.

5.5 Моніторинг і оцінка

Результати посіву та мікроскопії, проведених у пацієнтів, що отримують лікування МЛС ТБ, повинні фіксуватися в реєстрі лікування ТБ другого ряду, а також у відповідних лабораторних реєстрах (79). Іноді ці реєстри можуть існувати як частина електронної лабораторії або системи інформації про пацієнтів, що значно спрощує доступ до даних у режимі реального часу для кількох користувачів, а також може допомогти обмежити кількість помилок. Керівнику програми важливо оцінити записи в реєстрі лікування ТБ другого ряду для повноти тестування, використовуючи і мікроскопію посіву, і мікроскопію мазка мокротиння,

будь-які розбіжності між двома методами, а також цілісність рішення щодо зміни схеми або визначення результату (наприклад, чи є достатньо негативних результатів посіву, щоб їх можна було класифікувати як вилікувані). Показники успіху лікування допомагають покращити якість надання допомоги, наприклад; показники контамінації, час проведення досліджень та частку посівів, зроблених без результатів, що фіксуються в інформаційній системі пацієнта. У разі повторних позитивних посівів важливе повторне тестування на медикаментозну чутливість чи резистентність.

Коментар Робочої Групи:

В Україні у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ використовують наступний календар моніторингу залежно від режиму лікування:

Режим ВPaLM/ВPaL					
Мікроскопія (щомісячно)		Посів на рідкому поживному середовищі (щомісячно)		ТМЧ на рідкому поживному середовищі (при позитивному результаті МБТ+ методом посіву від 4 місяця до кінця лікування)	
Індивідуалізовані схеми лікування					
Інтенсивна фаза (для сКРЛ 4-6 місяців; для індивідуалізованих схем, що містять ін'єкційні АМБП 6-7 місяців; для пероральних індивідуалізованих схем – перші 6 місяців загального курсу АМБТ)			Підтримуюча фаза (для сКРЛ 5 місяців; для індивідуалізованих схем – до 18-20 місяців загального курсу АМБТ)		
Мікроскопія (щомісячно)	Посів на рідкому поживному середовищі (щомісячно)	ТМЧ на рідкому поживному середовищі (при позитивному результаті МБТ+ методом посіву через 3 (4) місяці АМБТ)	Мікроскопія (щомісячно)	Посів на щільному поживному середовищі (щомісячно)	ТМЧ (при виділенні КСБ та МБТ необхідно здійснити ТМЧ на рідкому поживному середовищі)
¹ Для пацієнтів, які отримують лікування за мКРЛ моніторинг ефективності лікування за мазком/посівом та ТМЧ здійснюється відповідно до протоколу операційного дослідження.					

Розділ 4.6. Початок антиретровірусної терапії в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф ТБ

Рекомендація.

Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та ЛС ТБ, які потребують АМБП другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. (Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту).

4.6.1. Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація в цьому розділі стосується одного запитання РІСО:

Запитання РІСО (МЛС ТБ, 2011): Чи призводить застосування лікарських засобів із потенційно адитивною токсичністю, в порівнянні з їхнім

уникненням, до вилікування чи інших результатів у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією та хіміорезистентним ТБ, що отримують антиретровірусну терапію⁴⁰?

Дані були переглянуті з 10 досліджень (110-119) для оцінки результатів лікування пацієнтів, коли АРТ та протитуберкульозні препарати другого ряду застосовувались разом. Жодні з даних не були з РКВ. ПД були доступними для 217 пацієнтів з ЛС ТБ, з яких 127 отримували АРТ. Рівень доказових даних в окремих обсерваційних дослідженнях коливався від низької до дуже низької якості.

4.6.2. Огляд результатів

Об'єднані ІДП в межах тривалих когортних досліджень показав менший ризик смертності та більшу ймовірність вилікування та усунення ознак та симптомів ТБ у пацієнтів, що отримують АРТ, в порівнянні з особами, які не отримують АРТ (низька якість доказових даних). Існують доказові дані дуже низької вірогідності щодо інших результатів, які вважалися критичними або важливими для ухвалення рішень (наприклад, серйозні несприятливі ефекти від лікарських засобів другого ряду від ЛС ТБ, виникнення конверсії мазка мокротиння або конверсія посіву, взаємодія АРТ з протитуберкульозними препаратами і лікування за замовчуванням). Наявні дані не дозволяють оцінити низку інших результатів, що становлять інтерес, а саме: уникнення набуття додаткової хіміорезистентності, запобігання передачі ТБ, підтримання лікування без рецидивів, встановлення оптимальної тривалості лікування МЛС ТБ, уникнення зайвого лікування МЛС ТБ, зменшення витрати та покращення доступу пацієнтів до відповідної допомоги.

4.6.3. Переваги

Настійна рекомендація щодо використання АРТ частково ґрунтується на непрямих доказових даних щодо її використання у будь-якого пацієнта з активною формою ТБ, у якого спостерігаються значні корисні ефекти та дуже висока смертність, коли АРТ не використовується (120), особливо в пацієнтів із сильним імунодефіцитом (кількість клітин CD4 < 50 клітин/мм³) (121, 122). За відсутності інших даних, характерних для пацієнтів із ЛС ТБ, які отримують протитуберкульозні препарати другого ряду, рішення про те, коли розпочати АРТ, не повинно відрізнятися від підходу до ВІЛ-позитивного хворого із чутливими ТБ. Отже, АРТ потрібно починати незалежно від кількості клітин CD4, і як тільки протитуберкульозна терапія переноситься, в ідеалі – вже зв 2 тижні і не пізніше 8 тижнів після початку протитуберкульозної терапії (120, 123). Однак хворі на ТБ, які живуть з ВІЛ, із тяжкою імуносупресією (наприклад, кількість CD4 < 50 клітин/мм³) повинні отримати АРТ протягом

⁴⁰ Результати, що розглядалися для цього питання, охоплювали: 1. Вилікування (невдача лікування); 2. Швидкий початок відповідного лікування; 3. Уникнення набуття або посилення хіміорезистентності; 4. Вживаність (смерть унаслідок ТБ); 5. Відсутність захворювання після лікування; підтримання вилікування (рецидив); 6. Випадки, коли хворий на ТБ зберігає прихильність до терапії (за замовчуванням або переривання лікування через відсутність прихильності); 7. Охоплення групи пацієнтів або доступ до відповідного лікування резистентного ТБ; 8. Конверсія мазка або посіву під час лікування; 9. Прискорене виявлення хіміорезистентності; 10. Уникнення зайвого лікування МЛС ТБ; 11. Охоплення популяції або доступ до діагностики резистентного ТБ; 12. Запобігання або переривання передачі резистентного ТБ іншим людям, включаючи інших пацієнтів та працівників охорони здоров'я; 13. Найкоротша тривалість лікування; 14. Уникнення токсичності та побічних реакцій унаслідок протитуберкульозних препаратів; 15. Витрати для пацієнта, включаючи прямі витрати на медичну допомогу та інші витрати, такі як транспорт і втрачена заробітна плата через втрату працездатності; 16. Усунення ознак та симптомів ТБ; можливість відновлення звичної життєвої діяльності; 17. Взаємодія протитуберкульозних препаратів з непротитуберкульозними препаратами; 18. Вартість програми боротьби з ТБ.

перших 2 тижнів від початку лікування ТБ (96).

4.6.4. Ризики

Успішне впровадження цієї рекомендації залежатиме від наявності більшої кількості працівників, які спеціально пройшли навчання з питань лікування ВІЛ та ЛС ТБ та взаємодії між лікарськими засобами. Ймовірно, знадобиться значне збільшення доступності та доступу пацієнтів до лікування та додаткова підтримка для забезпечення їхнього дотримання. Необхідність посилення інтеграції лікування ВІЛ та ТБ для ефективного лікування пацієнтів, швидкої оцінки побічних явищ та врахування випадків тривалого лікування потребуватимуть більших ресурсів. Оновлена інформація про взаємодію між антиретровірусними та протитуберкульозними препаратами тепер доступна в Інтернеті (36).

4.6.5. Цінності та вподобання

Велика увага була приділена таким результатам, як запобігання ранньої смерті та передачі ТБ, а невелика увага була приділена ресурсам, необхідним для надання АРТ для всіх пацієнтів із МЛС ТБ з ВІЛ-інфекцією.

Коментар робочої групи

Відповідно до Клінічної настанови, заснована на доказах «ВІЛ-інфекція» (КН 2022-2092; https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/11/2022_2092_kn_vil_1.pdf)

В Україні 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.

Розділ 4.7. Хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування з приводу МЛС ТБ

Рекомендація

У пацієнтів із рифампіцин-резистентним туберкульозом (Риф ТБ) або ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС ТБ) може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

4.7.1 Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація в цьому розділі стосується одного запитання РІСО:

Запитання РІСО (МЛС ТБ, 2016): Чи призводять два втручання (затримка початку лікування та планова операція) довилікування та інших

результатів серед пацієнтів, що отримують лікування МЛС ТБ⁴¹?

Хірургічне втручання застосовується для лікування хворих на ТБ ще з моменту появи хіміотерапії. У багатьох країнах воно залишається одним із варіантів лікування ТБ. Зважаючи на складну перспективу в багатьох умовах неналежних схем лікування МЛС/Риф ТБ та ризику виникнення серйозних наслідків, роль легеневої хірургії переоцінюється як засіб для зменшення кількості легеневої тканини при резистентній патології, зменшення бактеріального навантаження і тим самим покращення прогнозу. Огляду для цього питання ратувався як на даних метааналізу ІДП для оцінки ефективності різних форм факультативної хірургії в якості доповнення до комбінованої медичної терапії МЛС ТБ (124), а також на систематичному огляді і метааналізі на рівні дослідження (125). Були отримані демографічні, клінічні, бактеріологічні, хірургічні дані та результати лікування пацієнтів із МЛС ТБ від авторів 26 когортних досліджень, які брали участь у зборі індивідуальних даних дорослих пацієнтів (ІДПд) (55). Аналізи, зведені в таблицях GRADE, складаються з трьох страт, що порівнюють успіх лікування (наприклад, вилікування та завершення лікування) з різними комбінаціями невдачі лікування, рецидиву, смертності та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. Два набори таких таблиць були підготовлені, одна для часткової резекції легень та одна для пневмонектомії. На підставі оцінки якості доказових даних, проведеної з використанням заздалегідь визначених критеріїв та задокументованих у GRADEpro, вірогідність доказів була оцінена як дуже низька та низька, залежно від оціненого результату та типу дослідження.

У метааналізі на рівні дослідження, у якому досліджували усі форми хірургічного втручання разом, було виявлено статистично значне поліпшення вилікування та успішні результати лікування серед пацієнтів, які перенесли операцію. Однак, коли в метааналізі ІДПд вивчали пацієнтів, які перенесли часткову резекцію легень та тих, у кого була радикальніша пневмонектомія в порівнянні з пацієнтами, які не перенесли операцію, ті, хто переніс часткову резекцію легень, мали статистично достовірніші показники успіху лікування. Ті пацієнти, які перенесли пневмонектомію, не мали кращих результатів, ніж ті, хто не переніс операцію. Прогноз видається точнішим, коли після конверсії посіву проводиться часткова резекція легень.

Цей ефект не спостерігався у пацієнтів, які перенесли пневмонектомію. Є кілька важливих застережень до цих даних. Ймовірно, існуватиме істотна систематична помилка, оскільки оперуватимуть лише пацієнтів, що підходять до операції. Жоден пацієнт із ВІЛ-коінфекцією у ІДПд не переніс операцію резекції легень. Тому ефекти хірургічного втручання серед ВІЛ із МЛС ТБ не можна було оцінити. Показники смертності значуще не відрізнялися між тими, хто переніс операцію, в порівнянні з тими, хто отримував лише медичне лікування. Однак результати можуть бути упередженими, оскільки ризик смертності міг бути набагато вищим серед пацієнтів, яким була призначена операція, але не була проведена.

4.7.2 Міркування щодо підгруп

Очікується, що відносна користь від хірургічного втручання значно залежатиме від підгруп цільових популяції. Аналіз не міг забезпечити вдосконалену

⁴¹ Результати охоплюють 1. Результати «виліковано/лікування завершено» до кінця лікування; 2. Конверсію посіву до 6 місяців; 3. Невдача лікування; 4. Рецидив; 5. Виживаність (або смерть); 6. Побічні реакції (тяжкість, тип, клас органів); 7. Прихильність до терапії (або переривання лікування через відсутність прихильності).

диференціацію типу пацієнта, який найкраще підходив би для втручання або типу втручання, який мав би найбільшу користь. Очікується, що вплив у звичайного пацієнта, який вважається придатним для операції, буде помірним. Шанси на успіх у пацієнтів з ШЛС ТБ (визначення до 2021 року) були статистично значно нижчими при проведенні операції в порівнянні з іншими пацієнтами (сСШ): 0,4, 95 % ДМ: 0,2–0,9). Цей ефект, ймовірно, може бути необ'єктивним, враховуючи що в пацієнтів, які перенесли операцію, були б інші чинники, що вказували б на погані результати, які неможливо скоригувати.

4.7.3 Міркування щодо впровадження

Часткову резекцію легень для пацієнтів із МЛС ТБ потрібно розглядати лише в умовах належного хірургічного втручання, кваліфікованих та досвідчених хірургів та при ретельному підборі кандидатів.

4.7.4 Моніторинг і оцінка

Показники смертності у ІДП за результатами хірургічного втручання суттєво не відрізнялися між пацієнтами, які перенесли операцію, та тими, хто отримував лише медичне лікування. Даних про побічні явища, хірургічні ускладнення або тривалі наслідки — деякі з яких можуть бути смертельними — не було достатньо, щоб можна було провести обґрунтований аналіз. Попри невідому величину доопераційних ускладнень, ГРН припускає, що, загалом, користь від операції є загальною.

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 легневих 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 (ОБНОВЛЕННЯ 2022)

- 1 Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Geneva World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
- 2 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf).
- 3 WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>).
- 4 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](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63465/WHO_TB_96.210_(Rev.1).pdf;jsessionid=20AD8869DC687E069E0D25D8267E4025?sequence=1)).
- 5 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).
- 6 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361). Geneva: World Health Organization; 2006 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246249>).
- 7 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva: World Health Organization; 2008 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43965>).
- 8 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update (WHO/HTM/TB/2011.6). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241501583>).
- 9 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://apps.who.int/iris/handle/10665/84879>).
- 10 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/handle/10665/137334>).
- 11 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>).
- 12 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>).
- 13 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).
 - 14 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;182:684-92. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0077OC>. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:517-24. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0535>.
 - 15 Trébuq 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;22:17– 25. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0498>.
 - 16 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;18:1188-94. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0075>.
 - 17 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;380:1201-13. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>.
 - 18 Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results (WHO/CDS/TB/2018.2). Geneva World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/publications/m/item/WHO-CDS-TB-2018.2>).
 - 19 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;382:893-902. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>.
 - 20 Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A et al. An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the NExT Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:1214-27. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1779OC>.
 - 21 Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N et al. Bedaquiline–pretomanid– linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387:810-23. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>.
 - 22 Salinger DH, Nedelman JR, Mendel C, Spigelman M, Hermann DJ. Daily dosing for Bedaquiline in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63. doi: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00463-19>.
 - 23 Protocol title: a Phase 3 partially-blinded, randomized trial assessing the safety and efficacy of various doses and treatment durations of linezolid plus bedaquiline and pretomanid in participants with pulmonary infection of either extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), pre-XDR-TB or treatment intolerant or non-responsive multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). 2020.
 - 24 Nunn A J, Phillips P P, Mitchison DA. Timing of relapse in short-course chemotherapy trials

- for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:241-2. doi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20074418>.
- 25 Gomez GB, Siapka M, Conradie F, Ndjeka N, Garfin AMC, Lomtadze N et al. Cost-effectiveness of bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa, Georgia and the Philippines. *BMJ Open.* 2021;11. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051521>.
- 26 Mulder C, Rupert S, Setiawan E, Mambetova E, Edo P, Sugiharto J et al. Budgetary impact of using BPaL for treating extensively drug-resistant tuberculosis. *BMJ Global Health.* 2022;7. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007182>.
- 27 Sweeney S. TB-PRACTECAL innovating MDR-TB treatment - preliminary cost-effectiveness analysis 2022.
- 28 van de Berg SEJ, Pelzer PT, van der Land A J, Abdrakhmanova E, Ozi AM, Arias M et al. Acceptability, feasibility, and likelihood of stakeholders implementing the novel BPaL regimen to treat extensively drug-resistant tuberculosis patients. *BMC Public Health.* 2021;21. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11427-y>.
- 29 Stringer B, Lowton K, James N, Nyang'wa B T. Capturing patient-reported and quality of life outcomes with use of shorter regimens for drug-resistant tuberculosis: mixed-methods substudy protocol, TB PRACTECAL-PRO. *BMJ Open.* 2021;11. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043954>.
- 30 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022.
- 31 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).
- 32 Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1).
- 33 The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>).
- 34 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/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5>).
- 35 HIV drug interactions [website]. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool; 2020 (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>).
- 36 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](#)).
- 37 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – tuberculosis care and support. Geneva World Health Organization; 2022.
 - 38 ShORRT (Short, all-Oral Regimens for Rifampicin-resistant Tuberculosis) research package. Geneva: World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases; 2015 (https://tdr.who.int/docs/librariesprovider10/brochures/all_oral_str_or_information_sheet_final.pdf?sfvrsn=59ffefbb_1).
 - 39 ZYVOX®. New York: Pfizer; 2010 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021130s022lbl.pdf).
 - 40 WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>).
 - 41 Ndjeka N, Campbell JR, Meintjes G, Maartens G, Schaaf HS, Hughes J et al. Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:1042-51. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00811-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00811-2).
 - 42 Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2019 (<https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis>).
 - 43 Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2021 (https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis_06292021#_ftn1).
 - 44 Global Drug Facility (GDF) products catalog. Geneva: Stop TB Partnership; 2022 (<https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog>).
 - 45 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;49:212-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.020>.
 - 46 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;58:6406-12. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.03246-14>.
 - 47 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 coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2780-7. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00191-13>.
 - 48 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;19:23–41. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1694901>.

- 49 Acquah R, Mohr-Holland E, Daniels J, Furin J, Loveday M, Mudaly V et al. Outcomes of children born to pregnant women with drug-resistant tuberculosis treated with novel drugs in Khayelitsha, South Africa: a report of five patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:e191–e2. doi: <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003069>.
- 50 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. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189>.
- 51 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>).
- 52 The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide (WHO/CDS/TB/2018.19). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>).
- 53 Borisov S, Danila E, Maryandyshv 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;54:1901522. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019>.
- 54 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:e1001300. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>.
- 55 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:e1002591. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002591>.
- 56 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;392:821-34. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).
- 57 Seddon JA, Hesselting AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*. 2014;69:458-64. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203900>.
- 58 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/news/item/16-02-2018-public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-rifampicin-and-multidrug-resistant-\(mdr-rr-tb\)-tuberculosis](https://www.who.int/news/item/16-02-2018-public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-rifampicin-and-multidrug-resistant-(mdr-rr-tb)-tuberculosis)).
- 59 Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.; 2016 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>).
- 60 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;7:249-59. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30426-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30426-0).
- 61 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. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4378-4>.
- 62 Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, de Jager VR, Wiesner L, Norman J et al. Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: implications for dosing in children. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:2384–92.
- 63 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>).
- 64 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>).
- 65 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. *Lancet Respir Med.* 2020;8:383-94. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30047-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3).
- 66 Tang S, Yao 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;45:161–70. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00035114>.
- 67 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;201:1416-24. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1960OC>.
- 68 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;55:3244-53. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00064-11>.
- 69 Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis.* 2010;90:375– 92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.07.003>.
- 70 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:6297-301. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.02784-14>.
- 71 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;62:523-4. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/civ921>.
- 72 Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udhwadia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al.

- Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e00913–19. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00913-19>.
- 73 Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10:532-4. doi: <https://doi.org/10.2165/00003088-198510060-00006>.
- 74 Linh NN, Viney K, Gegia M, Falzon D, Glaziou P, Floyd K et al. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. *Eur Respir J.* 2021;58. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00804-2021>.
- 75 United States Food and Drug Administration. Sirturo (bedaquiline) label [website]. Maryland, United States of America: United States Food and Drug Administration; 2012 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s0001bl.pdf).
- 76 WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>).
- 77 Mao Y, Dai D, Jin H, Wang Y. The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis: a case report and review. *Med.* 2018;97:e12114. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012114>.
- 78 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;32:748–53. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828be70b>.
- 79 Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44840>).
- 80 Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest.* 2001;119:1730-6. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.119.6.1730>.
- 81 Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:952-8. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475140/>.
- 82 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. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-6>.
- 83 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;6:265-75. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X).
- 84 Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1431-46. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkr159>.
- 85 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;50:733-5. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11787580/>.
- 86 Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. S Afr J Commun Disord. 1996;43:3-6. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9265840/>.
- 87 Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen Z P, Erkeköl FÖ, Baççioğlu 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;100:1834-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.014>.
- 88 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;14:275-81. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132617/>.
- 89 Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2012;39:626–34. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00065311>.
- 90 Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children (WHO/HTM/TB/2013.16). Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1).
- 91 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>).
- 92 Bollela VR, Namburete NI, Feliciano CS, Macheque D, HcBPison LH, Caminero J. Detection of katG and inhA mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20:1099-104. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0864>.
- 93 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;167:603-62. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.167.4.603>.
- 94 Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, HcBPies 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;55:1154-63. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cis630>.
- 95 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).
- 96 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. Lancet Respir Med. 2020.
- 97 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;16:1185–92. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30190-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30190-6).
- 98 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;136:979. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391793/>.
- 99 Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32:101-19. doi: <https://doi.org/10.2165/00003088-199732020-00002>.
- 100 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. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21378-x>.
- 101 Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, BcBPy 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:e147–e95. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>.
- 102 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>).
- 103 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).
- 104 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;15:1553-5. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0101>.
- 105 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;48:1160–70. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00462-2016>.
- 106 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).
- 107 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;1:462-70. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70119-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70119-X).
- 108 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;54:3028-33. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01313-16>.
- 109 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;40:968-75. doi: [https:// doi.org/10.1086/428582](https://doi.org/10.1086/428582).
- 110Dheda 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;375:1798-807. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60492-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60492-8).
- 111Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1700-6. doi: <https://doi.org/10.3201/eid1411.080729>.
- 112El Sahly H, Teeter L, Pawlak R, Musser J, Graviss E. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect*. 2006;53:5-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.10.002>.
- 113Jamal 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.
- 114Leimane 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;36:584-93. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00003710>.
- 115Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungousova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J*. 2007;30:623-6. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00077307>.
- 116Palmero 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;66:399-404. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17137168/>.
- 117Shean 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;12:1182-9. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812049/>.
- 118Varma 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. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-42>.
- 119Antiretroviral 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).
- 120Abdool 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;362:697-706. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905848>.
- 121Havlir 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).
- 122Blanc 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).

123 Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:887–95. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw002>.

124 HcBPis RC, Khan MS, Martin L J, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016;16. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1585-0>.

125 Boston University. Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q) [website]. Maryland, USA: US National Library of Medicine; 2022 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397>).

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:

- а) підтримка лікування в громаді або вдома, якій слід надавати перевагу перед лікуванням у медичному закладі або неконтрольованим лікуванням (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).
- б) 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 людино-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, призначають 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, отримують 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 тавилікування 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 показникивилікування 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 спостерігалось, 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, втрати 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 самотійним 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 самотійного 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 втрати для подальшого спостереження ніж самотійне 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 самотійним 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 (ширококутний 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 зменшення 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 замінити особисту підтримку лікування протягом певних періодів часу, а не протягом усього строку лікування, і що вони сприяють запровадженню людино-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 (смайт-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 втрати 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 йвилікування, 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 ТБ» 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 наглядців 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 враховувати 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 аналізу даних чотирьох країн.

Децентралізований догляд: По мірі розширення використання Хрет[®] МТВ/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 розширювали 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 позалегеновим ТБ, якщо дозволяє стан, можуть продовжувати роботу або навчання впродовж усього курсу лікування;
- 5) рішення щодо тривалості стаціонарного етапу лікування приймає лікуючий лікар на підставі комплексного оцінювання результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження із врахуванням відносних переваг та ризиків для кожного пацієнта індивідуально.

Джерело: Амбулаторна допомога і контагіозність ТБ, ВООЗ, 2018

Міркування щодо впровадження

Амбулаторний догляд: Вартість варіювалася в різних змодельованих умовах. Вартість року життя з поправкою на інвалідність, 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 враховувати 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 урахувати 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 потребують 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. Akksilp 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 teaching 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, Tan H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan, China. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(4):281–7.
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, Pushpanathan 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, Övregård 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. Liefoghe 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, Bhattra 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. Jahnvi 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, Elliott 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, Yan F, Wang W, Wu L, Ma W, Chen J et al. Do transportation subsidies and living allowances improve tuberculosis control outcomes among internal migrants in urban Shanghai, China? *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, Hawkrigde 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 отримують 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

ризика при ТБ на 33% (ВР: 0,67; 95%ДІ: 0,51; 0,87). В осіб з позитивним результатом туберкулінової шкірної проби (ТШП) зниження цих показників становило 64% (ВР: 0,36; 95% ДІ: 0,22; 0,61). Хоча отримані дані не є статистично значущими, в осіб з негативним результатом ТШП (ВР: 0,86; 95% ДІ: 0,59; 1,26) та в осіб з невідомим результатом ТШП (ВР: 0,86; 95% ДІ: 0,48; 1,52) зниження становило 14%. Проте більшість досліджень огляду було проведено до загально доступної АРТ, і зараз з'являється все більше даних обсерваційних досліджень та РКД, що свідчать про ефективність ПЛ ТБІ у людей, які отримують АРТ. За останніми даними, показники захворюваності на ТБ є високими серед всіх ЛЖВ, які не отримували профілактичне лікування ізоніазидом (ПЛІ), зокрема в осіб з кількістю клітин CD4 > 350 клітин/мм³ 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 надавати ПЛ 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 ПЛ у період вагітності, засновану на доказових даних оновленого огляду.

Коментар Робочої Групи:

З огляду на високу поширеність ЛТБІ і наявність ЛТБІ у більшості населення віком понад 18 років в Україні, робоча група не вважає доцільним проведення обов'язкового тестування на ЛТБІ у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ (відсутність тестування на ЛТБІ не повинна бути перешкодою для отримання ПЛ ТБІ серед вищезазначених груп).

Діти, що живуть з ВІЛ

Рекомендації

6.2. Діти віком до 12 місяців, що живуть з ВІЛ, які контактують з особою із ТБ та навряд чи мають активну форму ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національних стандартів повинні отримувати ПЛ ТБІ.

(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

6.3. Дітям віком від 12 місяців, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ та проживають в умовах з високим рівнем передачі ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національних 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, отримують 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 ТБ⁸¹

Рекомендації

6.5. У дітей віком до 5 років, що мають осередкові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національних стандартів, слід проводити ПЛ ТБІ навіть в умовах недоступності тестування на ЛТБІ.

(Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)

6.6. У дітей віком від 5 років, підлітків та дорослих, що мають осередкові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національних стандартів, можна проводити ПЛ ТБІ.

(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

Обґрунтування та доказові дані

Першу рекомендацію було опубліковано ВООЗ у 2015 р., а другу – у 2018 р. Систематичний огляд, проведений для настанови 2015 р., було оновлено у 2018 р. з акцентом на осередкові контакти у країнах із захворюваністю на ТБ >100/10 000 населення. Метою огляду було визначення поширеності ЛТБІ, прогресування активної форми ТБ та кумулятивної поширеності активної форми ТБ серед осередкових контактів з розподілом за віковими групами. Дані інших 19 досліджень, опублікованих у період 2014–2016 рр., теж було враховано під час оновлення настанови. Хоча розглянуті доказові дані стосувалися ВІЛ-негативних контактів з дітьми, діти, які живуть з ВІЛ та мають осередкові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, також, за необхідності, повинні проходити дослідження та отримувати лікування. Таким чином, формулювання цієї рекомендації було дещо змінено в оновленому варіанті для усунення необґрунтованих обмежень щодо її застосування лише до дітей з негативним ВІЛ-статусом.

Показники поширеності ЛТБІ у дітей, підлітків віком від 15 років та дорослих є вищими, ніж у дітей віком до 5 років, що мають найбільший ризик розвитку активної форми ТБ. Порівняно до показників у дітей віком до 5 років, які мають осередкові контакти, загальний коефіцієнт ризику розвитку активної форми ТБ був нижчим у дітей віком 5–15 років (0,28; 95% ДІ: 0,12; 0,65; за даними чотирьох досліджень) та в осіб після 15 років (0,22; 95% ДІ: 0,08; 0,60; за даними трьох досліджень). Всі осередкові контакти, незалежно від віку або наявності ЛТБІ, зазнавали значно більшого ризику розвитку активної форми

ТБ, ніж загальне населення (таблиця 6.1).

⁸¹Незалежно 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 показників ЛТБІ 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 випадках триваючої передачі ТБ. В осіб цієї групи бажано отримати підтвердження ЛТБІ за результатами ТВГІ або ТШП (див. розділ 6.3). Враховуючи отримані доказові дані від помірної до високої якості, у настанові

щодо ЛТБІ 2015 р. наполегливо рекомендовано проводити систематичне тестування на ЛТБІ та ПЛ ТБІ у контактних осіб незалежно від віку у країнах з показником захворюваності на ТБ нижче 100/100 000 населення. У поточному оновленні ГРН визнає можливість застосування цієї рекомендації у будь-якій країні незалежно від рівня поширеності ТБ за умови доступності надійних тестів для виявлення ЛТБІ та виключення активної форми ТБ. Припустимим є призначення лікування без проведення тесту на ЛТБІ після оцінювання ризику інфікування і розвитку активної форми ТБ у конкретній ситуації. ГРН зазначила, що здатність надавача послуг оцінити інтенсивність впливу, ризик інфікування та повторного інфікування, ризик розвитку активної форми ТБ та провести тестування для виявлення ЛТБІ, а також визначити співвідношення переваг та негативних наслідків лікування і виключити захворювання на активну форму ТБ до початку лікування, є суттєвою передумовою.

Контакти пацієнтів з МЛС-ТБ

Рекомендація

6.7. В окремих осередкових контактів, що мають високий ризик захворювання на МЛС-ТБ, можливим є призначення 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 ЛТБІ 2015 р.

До оновленого огляду увійшли дані 10 досліджень (6 – нових та 4 – з попереднього огляду), за якими було проведено порівняння результатів учасників, що отримали профілактичне лікування МЛС-ТБ, та осіб, що його не отримували. Проведення метааналізу було неможливим через неоднорідність даних клінічних досліджень. З 10 досліджень одне було виключено, оскільки в ньому використовували тільки монотерапію із застосуванням ізоніазиду, а ще п'ять досліджень – через проведення ПЛ ТБІ менше ніж у 20 учасників. Тому якість доказових даних було визначено за результатами чотирьох досліджень. В одному з досліджень не повідомляли про наявність активної форми ТБ ані під час втручання, ані у контрольній групі, тоді як в іншому дослідженні повідомляли про одну людину з активною формою ТБ, спричиненого лікарсько-чутливим штамом, який відрізнявся від ймовірного джерела інфікування. Інші два дослідження стосувалися ефективності 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 штамми, 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 переважає негативні наслідки, проте існує певна невизначеність щодо ефективності втручання через відсутність даних РКД. ГРН наголосила, що лікування слід розглядати лише в окремих відібраних осіб після проведення ретельного оцінювання ризиків, що включає інтенсивність впливу, визначеність джерела захворювання, отримання достовірної інформації щодо наявності медикаментозної резистентності у джерела інфікування та врахування виникнення можливих побічних реакцій внаслідок застосування лікарських засобів. Лікування слід надавати тільки осередковим контактам з високим ризиком захворюваності (наприклад, дітям, особам, які проходять імуносупресивну терапію, ЛЖВ), які найбільше потребуються ПЛ ТБІ МЛС-ТБ. Рекомендація також може охоплювати осіб з негативним ВІЛ-статусом. Тестування для підтвердження ЛТБІ зазвичай проводять до початку лікування.

Коментар Робочої Групи:

1. Для стандартизації визначень ступеня ризику і відстеження контактів доцільним є використання таких дефініцій визначення контактів з людьми, що хворіють на ТБ (Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries adaptation & implementation guide. WHO, 2015. https://www.currytbcenter.ucsf.edu/sites/default/files/contact_investigation_implementation_guide_2015_final.pdf).

Термін	Визначення
Осередкові контакти	Особа, яка 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	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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</p>
Зворотне відстеження контактів	Якщо індексним пацієнтом є дитина, відстеження контактів і скринінг повинні охоплювати 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 діалізі та особи з недостатньою масою тіла.

За визначенням ГРН, особи з груп клінічного ризику, наприклад, пацієнти, що починають АМБТ, пацієнти, що перебувають на діалізі, пацієнти, які готуються до трансплантації органів або кісткового мозку, а також пацієнти з силікозом, матимуть найбільшу користь від тестування та лікування ЛТБІ незалежно від епідеміологічних показників захворюваності на ТБ. ГРН вважає, що користь від ПЛ ТБІ для зниження ризику прогресування

захворювання зазвичай переважає потенційні негативні наслідки у цих групах; тому дана рекомендація отримала статус наполегливої, незважаючи на низьку або дуже низьку якість доказових даних.

ГРН дійшла висновку, що користь від проведення систематичного тестування на ЛТБІ та ПЛ ТБІ не завжди переважає негативні наслідки, у медичних працівників та студентів, іммігрантів з країн із високим рівнем поширеності ТБ, ув'язнених, бездомних та осіб, які споживають наркотичні засоби. Проте ГРН відзначила, що при нижчому ризику повторного інфікування користь переважає потенційний ризик. У 2019 р. рекомендацію було оновлено для можливості її впровадження як у країнах з високою, так і з низькою поширеністю ТБ, за умови врахування показників місцевої епідеміології, інфраструктури галузі охорони здоров'я, можливості надійного виключення активної форми ТБ, відсутності негативного впливу на щодо рівності під час надання медичних послуг та загальних пріоритетів галузі охорони здоров'я при ухваленні рішення щодо систематичного тестування на ЛТБІ та надання ПЛ ТБІ у цих групах населення. Найбільші переваги від впровадження цієї рекомендації отримують 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 країні⁸², 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.

⁸²ВООЗ 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 від лікування, 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 компоненту щодо МЛС-ТБ у межах програмного управління ПЛ ТБІ потребує наявності всіх необхідних ресурсів, зокрема для виключення активної форми ТБ, проведення якісного тестування щодо медикаментозної чутливості (за умови наявності передбачуваного джерела), постачання необхідних лікарських засобів та

проведення ретельного моніторингу для виявлення ускладнень і активної форми захворювання. Варіант 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 відрізняє етичні зобов'язання від таких за наявності активної форми ТБ. Наприклад, відсутність негайного ризику передачі робить неетичним обмеження пересування хворих на ТБ, які відмовляються від лікування. Недостатня кількість доказових даних на користь проведення систематичного тестування 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 підвищений ризик прогресування.

По-друге, оскільки відсутні тести для визначення індивідуального ризику розвитку активної форми ТБ можуть виникнути певні комунікативні проблеми. Отримання поінформованої згоди потребує ефективної адекватної комунікації з кожним пацієнтом для обговорення нездатності існуючих тестів на ЛТБІ визначити ризик прогресування у активну форму ТБ, індивідуальних особливостей, що на нього впливають, та очікуваного захисного ефекту від терапії порівняно до побічних реакцій. Процедура отримання поінформованої згоди повинна відповідати міжнародним стандартам прав людини, інформацію слід надавати різними мовами, враховуючи мовні навички пацієнта та його правовий статус. Про ризик і невизначеність слід повідомляти із врахуванням культурної та мовної прийнятності, зокрема це стосується осіб, чия рідна мова є іноземною для місцевого середовища, дітей, а також для осіб, що перебувають у в'язниці. Відгуки пацієнтів, отримані під час скринінгових програм, є корисними для обґрунтування впровадження.

По-третє, ЛТБІ непропорційно впливає на окремих осіб та групи людей, які вже знаходяться у скрутному становищі, зокрема через хворобу, соціально-економічний або правовий статус. Тому необхідно докласти зусиль для подолання нерівності доступу до медичних послуг із дотриманням прав людини, щоб уразливість цільових груп не перешкоджала їх доступу до скринінгу та лікування, а також не порушувала їхні права. Будь-які втручання для вразливих груп населення, зокрема засуджених, ув'язнених та дітей,

повинні включати заходи для зменшення ризику стигматизації, а саме – захист конфіденційності персональних даних та отримання поінформованої згоди. ГРН звертає увагу, що статус особи – позитивний результат тестування на виявлення ЛТБІ або отримання ПЛ ТБІ – не повинен впливати на процедуру імміграції або ставати причиною відмови у в’їзді. Це слід відобразити у чинному законодавстві або інших правових нормах. Проведення тестування на ЛТБІ та надання ПЛ ТБІ має супроводжуватись неухильним дотриманням прав людини і етичних норм. Стратегія надання цих послуг повинна бути оцінена безпосередніми споживачами з етичного боку, а погляди та досвід груп населення, яких торкнулася ця проблема, зібрані після впровадження, мають бути враховані для попередження можливих неочікуваних наслідків та забезпечення актуальності доказової бази. Лікування ЛТБІ, орієнтоване на пацієнта, передбачає надання належної допомоги, не сприяючи виникненню додаткових проблем у маргіналізованих та вразливих групах населення; при лікуванні ТБ слід дотримуватись прав людини, гарантуючи мінімізацію додаткової стигматизації, дискримінації, порушення фізичної недоторканності або обмеження свободи пересування, прописані у законодавстві, з дотриманням у стратегії та на практиці; люди, яким пропонують тестування та лікування, повинні усвідомлювати всі аспекти процесу отримання допомоги. Дані рекомендації повною мірою спираються на визначені принципи прав людини, такі як згода, непримусовість, конфіденційність.

Коментар Робочої Групи:		
Робоча Група рекомендує наведену нижче тактику діагностики ЛТБІ та ПЛ ТБІ серед 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 імунodefіцитними 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	Рекомендувати (ТШП та/або ТВГІ)	У момент виявлення індекс-випадку – обов'язково, незважаючи на результат

підтвердженим випадком легеневого ТБ	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	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 бактеріально підтвердженим випадком легеневого ТБ	Дітям від 5 років – рекомендувати (ТШП та/або ТВГІ) 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	Одноразово – за виявлення ЛТБІ 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 коротко обговорено доказові дані та рекомендації, покладені до основи цих етапів діагностики.

ЛЖВ

Рекомендації

6.11. У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, слід провести скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Особи, в яких на момент обстеження відсутні такі симптоми як кашель, лихоманка, втрата маси тіла або нічна пітливість, навряд чи мають активну форму ТБ; їм слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від отримання ними АРТ.

(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

6.12. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про наявність будь-якого із симптомів – кашель, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість, можуть мати активну форму ТБ; в них слід провести тестування щодо наявності ТБ та інших захворювань і запропонувати профілактичне лікування за умови виключення активної форми ТБ.

(Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)

6.13. ЛЖВ, що отримують АРТ, може бути запропоновано проведення 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 тіла⁸³, 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, включених до систематичного огляду, не отримували АРТ.

Під час оновлення настанови у 2018 р. було проведено систематичний огляд для порівняння результатів застосування чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у ЛЖВ, які отримували і не отримували АРТ. До цього огляду увійшли дані 17 досліджень. Загальна чутливість при застосуванні чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у ЛЖВ, які отримують АРТ, становила 51,0% (95% ДІ: 28,4; 73,2), а специфічність – 70,7% (95% ДІ: 47,7; 86,4), тоді як у ЛЖВ, які не отримували АРТ, загальна чутливість становила 89,3% (95% ДІ: 82,6; 93,6), а специфічність – 27,2% (95% ДІ: 17,3; 40,0). У двох дослідженнях на додачу до алгоритму скринінгу у ЛЖВ, які отримують АРТ, використовували результати рентгенограм грудної клітки з ознаками патології. Порівняно до використання лише симптоматичного скринінгу, було відзначено вищі показники загальної чутливості (84,6%; 95% ДІ: 69,7; 92,9), проте нижчі показники специфічності (29,8%; 95% ДІ: 26,3; 33,6).

В усіх дослідженнях середня поширеність ТБ у ЛЖВ, які отримували АРТ, становила 1,5% (міжквартильний діапазон: 0,6–3,5%). При поширеності ТБ в 1% негативний прогноз при застосуванні симптоматичного скринінгу становив 99,3%; додавання результатів 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.

⁸³Недостатній 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 вирівнювання 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, що РГК 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 вони ПЛ ТБі або АРТ. ГРН зазначила, що було виявлено значно меншу кількість даних про використання стандартного алгоритму скринінгу у дітей, що живуть з ВІЛ, порівняно до застосування цього методу у дорослих та підлітків. За даними єдиного дослідження відзначено, що алгоритм скринінгу симптомів, який зараз використовують у діагностиці дітей-ЛЖВ, є прийнятним, але відсутні жодні повідомлення щодо негативних наслідків або проблем, пов'язаних із застосуванням цього алгоритму, зокрема щодо необхідності додаткових ресурсів для його впровадження. Скринінг на основі симптомів зазвичай є прийнятним для осіб, які надають послуги, та хворих, а його застосування можливе навіть в умовах обмежених ресурсів. Тому ГРН було вирішено надати наполегливої рекомендації щодо використання симптоматичного скринінгу у дітей-ЛЖВ. Особи, що мають один або декілька симптомів активної

форми ТБ, повинні бути виключені. ГРН також зазначила, що лікарі повинні розширити диференційну діагностику, припустивши наявність інших захворювань, які можуть спричинити кашель, лихоманку та недостатність маси тіла у дітей з ВІЛ. Якщо не виявлено ознак активної форми ТБ і дитина-ЛЖВ не потребує лікування ТБ, їй слід запропонувати ПЛ ТБІ незалежно від віку. Проте діти віком до 12 місяців повинні отримувати ПЛ ТБІ тільки у випадку наявності в анамнезі контакту з хворим на ТБ та виключення активної форми ТБ відповідно до національних стандартів. Рекомендації щодо подальшого тестування на ТБ у ЛЖВ, що мають супутні клінічні ознаки, наведено в інших джерелах.

Осередкові контакти пацієнтів з активною формою ТБ: діти віком до 5 років⁸⁴

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 на бактеріологічно підтверджену активну форму ТБ легень в осіб з негативним та невідомим ВІЛ-статусом⁸⁵. При оновленні цього огляду для настанови 2018 р. було виявлено тільки одне дослідження серед дітей молодшого віку (середній вік – 19,2 місяця), в якому проводили оцінювання різних симптомів, а саме – втрату маси тіла і тривалий кашель. У цьому дослідженні не обговорювали значення симптомів для виключення ТБ, проте проведення скринінгу на основі симптомів було визнано безпечною і здійсненою 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 ефективним у дітей віком до 5 років. *Див.* також розділ 6.1 для отримання більш докладної інформації щодо рекомендацій з тестування та лікування ЛТБІ в цій групі ризику.

⁸⁴Для тестування на ЛТБІ і ПЛ ТБІ ТБ через <5 років *див.* рекомендації в розділі 6.1 та алгоритм на рисунку 6.1.

⁸⁵Виявлення 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 віком від 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 патологічних змін у результатах рентгенографії грудної клітки в поєднанні з будь-якими симптомами, що можуть свідчити про ТБ (тобто кашлем будь-якої етіології та тривалості, кровохарканням, лихоманкою, нічною пітливістю, втратою маси тіла, болем у грудях, задишкою та втомою), сприяло б отриманню найвищих показників чутливості (100%) та негативної прогностичної цінності (100%) для виключення ТБ. При підготовці настанови 2018 р. цей огляд був оновлено з акцентом на осередкових контактах віком ≥ 5 років пацієнтів з ТБ легень у країнах з високим рівнем поширеності ТБ. За даними семи досліджень, в яких оцінювали точність критерію «патологічні зміни у результатах рентгенографії грудної клітки», сукупна чутливість становила 94,1% (95% ДІ: 85,8–97,7), а сукупна специфічність – 86,8% (95% ДІ: 79,7–91,7). За гіпотетичної чисельності населення з негативним ВІЛ-статусом у 10 000 та поширеності ТБ у 2%, при діагностиці з використанням будь-яких окремих симптомів, ТБ не буде виявлений у 54 пацієнтів з активним захворюванням, і їм буде запропоновано ПЛ ТБІ. На відміну від цього, за використання будь-яких результатів рентгенографії грудної клітки, що свідчать про патологічні зміни, 12 пацієнтам з активним ТБ буде запропоновано ПЛ ТБІ. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-яких результатів рентгенографії грудної клітки, що свідчать про патологію, не призведе до помилкового призначення ПЛ ТБІ у жодного пацієнта з активною формою ТБ. В умовах поширеності ТБ у 2% при використанні для скринінгу лише будь-яких симптомів ТБ знадобиться обстеження 16 додаткових пацієнтів, які не є хворими на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ, тоді як при використанні будь-яких результатів РГК, що свідчать про патологію, знадобиться обстеження 7 додаткових пацієнтів, які не є хворими на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-яких результатів РГК, що свідчать про патологію, призведе до підвищення кількості осіб, які потребуватимуть обстеження на ТБ, до 15 додаткових пацієнтів, в яких немає активного ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ. На підсумок слід зазначити, що алгоритм

скринінгу, в якому використовують будь-які симптоми ТБ та будь-які результати 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 осередкових 5 років, які мали осередкові контакти з пацієнтами з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень.

ГРН дійшла висновку, що питання затвердження складу скринінгу – лише з симптоматичного алгоритму або з додаванням 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 помилкового призначення ПЛ ТБІ.

Рекомендації щодо впровадження

На Рисунку 6.1 наведено алгоритм тестування і лікування ЛТБІ окремо для ЛЖВ, осередкових контактів або інших осіб, що мають ризик виникнення ЛТБІ.

Застосування чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у ЛЖВ рекомендовано при кожному відвідуванні ЗОЗ або контактуванні з медичним працівником для забезпечення раннього виявлення активної форми ТБ. Слід враховувати й інші клінічні ознаки (наприклад, недостатній набір маси тіла у вагітних жінок). Інші захворювання, про наявність яких може свідчити будь-який з чотирьох симптомів, повинні бути досліджені відповідно до національних стандартів і належної клінічної практики. Особи, в яких не виявлено активну форму ТБ, повинні пройти профілактичне лікування.

В умовах недоступності рентгенографії та отримання експертного висновку відсутність будь-яких симптомів ТБ можна вважати достатнім для початку ПЛ ТБІ. Це забезпечить найвищі показники чутливості алгоритму симптоматичного скринінгу, негативна прогностична цінність буде також високою за більшості випадків. Додавання до алгоритму симптоматичного скринінгу результатів 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

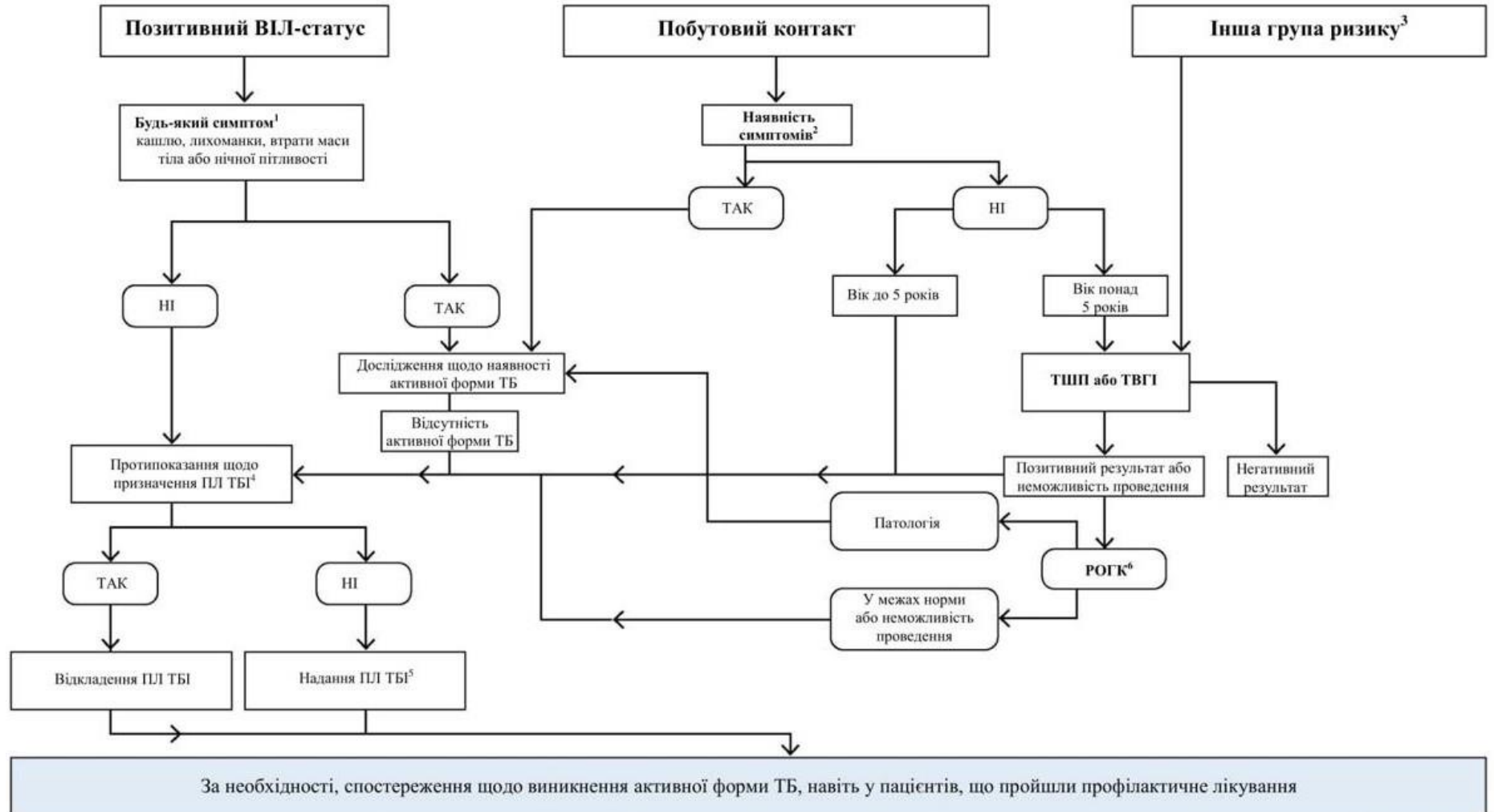
скринінгу у ЛЖВ щодо наявності ТБ не визначено. Проведення РГК на додачу до симптоматичного скринінгу під час кожного відвідування є значним тягарем для пацієнта та системи охорони здоров'я. Менеджери програм повинні визначати протокол та періодичність його призначення з урахуванням місцевих епідеміологічних 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 люди можуть мати подвійний ризик (наприклад, ЛЖВ, які також контактують з хворими на ТБ), що необхідно враховувати при відборі пацієнтів, як наведено на рисунку 6.1.

Вкрай важливим є забезпечення належного подальшого спостереження і виявлення ознак ТБ та інших захворювань у осередкових контактів, що мають патологію у результатах 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, воно може бути проведено, за умови доступності, в межах скринінгу (див. розділ 6.3). Наявність у попередньому анамнезі ТБ або ПЛ ТБІ не повинна бути протипоказанням для ПЛ ТБІ у разі виявлення контакту після виключення повторного інфікування. Такі особи, зокрема пацієнти з фіброзним ураженням у результатах рентгенографії, можуть мати підвищений ризик прогресування захворювання. Вибір ПЛ ТБІ також залежить від наявності протипоказань (наприклад, наявності активного гепатиту; симптомів периферичної нейропатії при лікуванні із застосуванням ізоніазиду) та врахування ризику взаємодії лікарських засобів (див. розділ 6.4).

Рисунок 6.1. Алгоритм тестування на ЛТБІ та призначення ПЛ ТБІ в осіб з груп ризику



Примітка. 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 отримують 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.

³Включно з силікозом, діаліз, терапію інгібітором ФНП, підготовку до трансплантації чи інші фактори ризику, зазначені у національній настанові.

⁴Включно з гострим або хронічним гепатитом; периферичною нейропатією (якщо застосовують ізоніазид); регулярним та надмірним споживання алкоголю. Вагітність або наявність ТБ в анамнезі не є протипоказаннями.

⁵Режим обирають із врахуванням віку, штаму (чутливість до лікарських засобів), ризику виникнення токсичності, доступності та вподобань.

⁶РГК, 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, отримують 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 огляду метою порівняння прогностичних показників використання тестів ТВГІ та ТШП для виявлення випадків активної форми ТБ у країнах із показником захворюваності на ТБ >100/10 000 населення. До цього огляду увійшли лише дані тих досліджень, в яких порівнювали ТШП з ТВГІ при застосуванні визначеній популяції (прямі порівняльні дослідження). Було визначено показники ризику щодо ТБ у людей з позитивними та негативними результатами ТШП та ТВГІ.

Було виявлено 5 проспективних когортних досліджень за участі 7 769 осіб; 4 з них було виявлено нещодавно. Три дослідження було проведено у Південно-Африканській Республіці, два – в Індії. До досліджень було включено ЛЖВ, вагітних жінок, підлітків, медичних працівників та осіб, осередковимякі перебували в осередковому контакті. Загальний показник відношення шансів для ТШП становив 1,49 (95% ДІ: 0,79; 2,80), а для ТВГІ – 2,03 (95% ДІ: 1,18; 3,50). Незважаючи на отримання дещо вищих показників при застосуванні ТВГІ, ніж ТШП, показники 95% ДІ при оцінюванні ТШП та ТВГІ частково збігалися і були неточними. Крім того, було отримано недостатню кількість доказових даних щодо прогностичної цінності застосування тестів у конкретних популяціях, що входять до групи ризику.

Розглянуті доказові дані та рекомендації стосувалися тільки використання двох комерційно доступних тестів ТВГІ (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube та T-SPOT®.TB). ГРН дійшла висновку, що при порівнянні застосування ТШП та ТВГІ у визначеній групі населення не виявлено достатньої кількості доказових даних для надання переваги використанню певного тесту для прогнозу прогресування до активної форми ТБ. Проведення ТШП може потребувати значно меншого обсягу ресурсів, ніж ТВГІ, а її

використання може бути більш звичним для практиків в умовах обмежених ресурсів; проте періодично виникає глобальний дефіцит туберкуліну, що обмежує перспективи його застосування у 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 США 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 осередкових контактів 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 ризику. За отримання негативного результату тестування на ЛТБІ осіб цих двох груп, а також в ВІЛ-негативних дітей першого року життя, що перебували в осередковому контакті, необхідне індивідуальне оцінювання потенціальної користі і негативних наслідків ПЛ ТБІ.

Коментар Робочої Групи:

З огляду 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 погодила, що БЦЖ лише незначною мірою впливає на інтерпретацію результатів ТШП впродовж життя; отже, наявність щеплення БЦЖ не повинна бути визначальним фактором при виборі тесту.

Порівняно до ТШП, проведення тестів ТВГІ потребує більших фінансових витрат та наявності відповідних лабораторій. При виборі тесту слід враховувати експлуатаційні труднощі. Наприклад, ТВГІ потребує проведення внутрішньовенної ін'єкції, що може викликати певні труднощі, особливо у дітей молодшого віку; для його проведення знадобиться наявність належної лабораторної інфраструктури, технічних навичок та вартісного обладнання; тест має нижчі показники чутливості у дітей віком до 2 років та осіб з позитивним ВІЛ-статусом. Проте проведення тесту ТВГІ потребує лише одного відвідування (хоча, можливо, знадобиться повторне відвідування для отримання результату). ТШП потребує менших витрат, її можна зробити у польових умовах, але тест має вимоги до «холодового ланцюга» та потребує двох відвідувань закладу для

проведення внутрішньошкірної ін'єкції, зчитування та інтерпретації результатів. Ще однією практичною перевагою ТВГІ перед ТШП є його несприйнятливність до бустер-ефекту, тобто цей тест не потребує двоетапного підходу, необхідного у випадках, коли реакція на ТШП слабшає з моменту інфікування.

Ані ТШП, ані ТВГІ не слід використовувати для діагностики при підозрі щодо наявності активної форми ТБ.

Коментар Робочої Групи:

Наразі в Україні основним методом діагностики ЛТБІ є ТШП (проба Манту), до тесту ТВГІ доступ обмежений (в наявності у деяких регіонах на базі протитуберкульозних закладів, а також у приватних лабораторіях за кошти пацієнтів).

6.4. Варіанти ПЛ ТБІ ТБ

Профілактичне лікування ТБ, спричиненого штамми, що ймовірно є чутливими до лікарських засобів, можна розділити на два типи: монотерапія із застосуванням ізоніазиду протягом принаймні 6 місяців (ПЛІ) та лікування за схемами, до складу яких входить рифаміцин (рифампіцин або рифапентин). ПЛІ є найбільш поширеною формою ПЛ ТБІ, проте застосування короткострокової схеми лікування із застосуванням рифаміцину має очевидні переваги. Профілактичне лікування МЛС-ТБ потребує іншого підходу з використанням фторхінолону або інших препаратів другого ряду. Рекомендації щодо призначення цих варіантів лікування, а також умов їх застосування, розглянуто у різних частинах даного розділу.

Рекомендації

6.17. Для лікування ЛТБІ незалежно від ВІЛ-статусу рекомендовано такі варіанти: прийом ізоніазиду щодня протягом 6 або 9 місяців, застосування схеми «рифапентин + ізоніазид» щотижня протягом 3 місяців або призначення схеми «ізоніазид + рифампіцин» щодня протягом 3 місяців (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*). Також можливим є призначення альтернативних варіантів: застосування схеми «рифапентин + ізоніазид» щодня протягом 1 місяця або прийом рифампіцину щодня протягом 4 місяців.

(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

6.18. В умовах високого рівня передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які мають невизначений або позитивний результат тестування щодо наявності ЛТБІ і навряд чи мають активну форму ТБ, повинні отримати ПЛІ з прийомом щодня принаймні протягом 36 місяців. В умовах високими показниками передачі ТБ ПЛІ з прийомом щодня протягом 36 місяців слід призначати незалежно від отримання ними АРТ, ступеня імуносупресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності згідно національного протоколу.

(Умовна рекомендація, низька якість доказових даних)

Схеми лікування із застосуванням ізоніазиду та рифаміцину

Обидві рекомендації вже було включено до настанови ВООЗ 2015 р. У попередніх настановах ВООЗ було надано наполегливого статусу рекомендації щодо альтернатив схемі 6Н, 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 1НР та 4R у будь-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 3НР та 4 місяці – для 4R, що відображає звичайну тривалість лікування за цими схемами, що зараз використовується. Три попередні рекомендації щодо схем лікування 6Н, 3НР в осіб віком до 15 років та 3НР 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 (9Н) та 6Н не було знайдено. Проте, за даними повторного аналізу та моделювання проведених у 1950–1960-х рр. Службою Охорони Здоров'я США 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 9Н залишили у рекомендованих варіантах ПЛ ТБІ як альтернативу призначенню схеми 6Н.

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 виникнення гепатотоксичності був нижчим, ніж в осіб, що отримували монотерапію із застосуванням ізоніазиду (ВШВШ: 0,03; 95% ДІ: 0,00; 0,48).

У 2019 р. ГРН було розглянуто доцільність застосування схеми 4R в умовах високої поширеності ТБ, враховуючи результати РКД, в якому використовували схему 4R оцінювали у порівнянні з 9Н у дорослих та дітей з країн із зазначеними епідеміологічними умовами. В учасників дослідження віком від 17 років різниця у частоті виявлення підтверджених випадків ТБ між групами 4R та 9Н (схема 4R проти 9Н) становила < 0,01 випадку на 100 людино-років (95% ДІ: -0,14; 0,16); різниця у показниках завершення лікування становила 15,1% (95% ДІ: 12,7; 17,4); різниця виникнення побічних реакцій класу тяжкості 3–5 становила -1,1% (95% ДІ: -1,9; -0,4). В учасників дослідження віком від 18 років різниця у частоті виявлення підтверджених випадків активної форми ТБ за схемою 4R проти 9Н становила -0,37 випадку на 100 людино-років (95% ДІ, -0,88; 0,14); різниця у показниках завершення

лікування становила 13,4% (95% ДІ: 7,5; 19,3); різниця виникнення побічних реакцій через застосування лікарських засобів з припиненням лікування становила -0,0 (95% ДІ: -0,1; 0,1).

Щоденний прийом рифапентину та ізоніазиду протягом одного місяця (1НР)

У 2019 р. ГРН розглянула дані єдиного опублікованого дослідження щодо застосування схеми 1НР: фази 3 рандомізованого відкритого порівняльного дослідження щодо ефективності та безпечності застосування схеми 1НР та 9Н 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 9Н, 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 1НР і 9Н становила -0,02 на 100 людино-років (95% ДІ: -0,35; +0,30); ВР у показниках завершення лікування 1НР та 9Н 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 1НР (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/мм³ була невеликою, що не дозволило ані підтвердити, ані спростувати різницю в ефективності за схемою 1НР.

Прийом рифапентину та ізоніазиду один раз на тиждень протягом трьох місяців (ЗНР).

Під час оновлення настанови 2018 р. було проведено систематичний огляд для порівняння ефективності застосування ЗНР 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 ЗНР та 6Н або 9Н, не виявлено (ВР: 0,73; 95% ДІ: 0,23; 2,30). Крім того, ризик розвитку гепатотоксичності був значно нижчим при застосуванні схеми ЗНР 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 ЗНР 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 ЗНР 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 ЗНР надавали під безпосереднім наглядом. У дослідженні із застосуванням схеми ЗНР 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, 1НР замість 9Н). 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 9Н є еквівалентним варіантом 6Н у країнах з розвинутою інфраструктурою галузі охорони здоров'я. Зазначено, що схема 6Н є кращою за 9Н 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 лікуванні 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 протягом 36 місяців.

ГРН одногосно погодилася з тим, що користь застосування схеми ЗНР 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 ЗНР рекомендовано лише у дітей віком від 2 років, а схеми лікування 1НР – в осіб віком від 13 років.

ГРН 2019 р. виявила незначні переваги схеми 9Н 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 1НР, ГРН 2019 р. мала низьку впевненість у тому, що її ефективність не поступатиметься застосуванню схеми 9Н при використанні за програмних умов у різних вразливих групах населення. Враховуючи належний профіль безпеки схеми 1НР 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 здійсненим, 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 ЗНР 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 ЗНР 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 ЗНР 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 ЗНР 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 ПЛІ 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 ПЛІ 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 1НР у вагітних жінок найкращим варіантом буде дочекатися появи додаткових принаймні попередніх даних досліджень щодо безпечного застосування у них цієї схемілікування.

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).

Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом трьох місяців (ЗНР)	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).					
Прийом рифапентину та ізоніазиду один раз на тиждень протягом трьох місяців (12 доз) (ЗНР)	Вік 2–14 років					
	<i>Препарат, дозування</i>	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	>34 кг
	Ізоніазид 100 мг*	3	5	6	7	7
	Рифапентин 150 мг	2	3	4	5	5
	Вік до 14 років					
	<i>Препарат, дозування</i>	30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	>70 кг
	Ізоніазид 300 мг	3	3	3	3	3
Рифапентин 150 мг	6	6	6	6	6	
*Для зменшення щоденної кількості таблеток можна використовувати дозування 300 мг						
Щоденний прийом рифапентину та ізоніазиду протягом одного місяця (28 доз) (1НР)	Вік від 13 років (незалежно від показників маси тіла): ізоніазид: 300 мг/добу; рифапентин: 600 мг/добу.					
Щоденний прийом левофлоксацину протягом шести місяців (профілактичне лікування МЛС-ТБ)	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.					

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 ЗНР рекомендовано лише у дітей віком від 2 років. Крім того, дані дослідження із застосування 1НР 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 – 1НР та 3НР, 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 3НР, що полегшить її застосування. Також це сприятиме підвищенню показників завершення лікування за короткостроковими схемами. Побожування 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. 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>).

Також відсутній доступ (не зареєстрований) КПФД Н+В6+СРТ (Q-ТІВ) (ізоніазид+піридоксин+ко-тримоксазол) для проведення ПЛ ТБІ осіб з ВІЛ-інфекцією.

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 виявлено дані, 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 деяких дослідженнях.

Контакти людей з рифампіцин-резистентним ТБ (Риф-ТБ) зазвичай розглядають як такі при МЛС-ТБ, якщо тільки чутливість до ізоніазиду

індексного пацієнта не підтверджено – тоді ПЛІ може бути ефективним.

Оскільки рекомендації з ПЛ ТБІ МЛС-ТБ засновані на доказових даних дуже низької якості, пацієнти повинні отримати детальну інформацію про потенційне співвідношення переваг та ризиків при застосуванні фторхінолонів або інших схем лікування. З огляду на невизначеність співвідношення «користь/негативний вплив» необхідно отримати поінформовану згоду, переважно у письмовій формі, з урахуванням місцевого контексту та практики у подібних ситуаціях.

6.5. Моніторинг та оцінювання

Виявлення контактів і проведення ПЛ ТБІ у дітей та ЛЖВ є одним з десяти основних індикаторів моніторингу при впровадженні Стратегії щодо подолання ТБ. Національні програми із боротьби з ТБ та ВІЛ щорічно представляють ВООЗ і UNAIDS дані щодо прогресу у наданні послуг, пов'язаних з ЛТБІ у цільових групах населення. Програмний менеджмент ЛТІ повинен бути часткою системи моніторингу та оцінювання, узгоджені з національними системами нагляду за пацієнтами. Слід розробити відповідні інструменти реєстрації та звітності, а впровадження електронного моніторингу із врахуванням усіх випадків, зі свого боку, полегшить лікування ЛТБІ та сприятиме забезпеченню індивідуального підходу. Під час впровадження програми необхідним є визначення стандартизованих показників для регулярного прийняття обґрунтованих рішень. Деякі з них можуть потребувати внесення змін до національних нормативних актів або стратегії в галузі охорони здоров'я (наприклад, обов'язкове повідомлення при виявленні ЛТБІ або створення системи звітності), враховуючи місцеві умови та національну специфіку. Важливим є залучення приватного сектору галузі охорони здоров'я із забезпеченням належної системи реєстрації та звітування. Більшість людей, які отримують ПЛ ТБІ, є здоровими, а виникнення побічних реакцій під час профілактичного лікування, швидше за все, впливатиме на ймовірність його завершення. Тому токсичний вплив через застосування лікарських засобів слід звести до мінімуму. Препарати, що застосовують для ПЛ ТБІ, зазвичай є безпечними і мають добру переносимість, проте можливим є виникнення побічних реакцій при застосуванні ізоніазиду (безсимптомне підвищення концентрації ферментів печінки у сироватці крові, периферична нейропатія і гепатотоксичність), рифампіцину та рифапентину (шкірні реакції, гіперчутливість, непереносимість з боку шлунково-кишкового тракту і гепатотоксичність). Хоча більшість цих побічних реакцій є незначними і відбуваються нечасто, особливої уваги слід приділяти попередженню гепатотоксичності внаслідок застосування лікарських засобів.

В осіб, які проходять ПЛ ТБІ, слід проводити регулярний моніторинг під час щомісячних зустрічей з медичними працівниками із поясненням особливостей захворювання та необхідності лікування, наголошуючи на важливості його завершення. Пацієнти також мають повідомляти лікаря про

виникнення таких симптомів як анорексія, нудота, блювання, розлади шлунково-кишкового тракту, постійна втомлюваність або слабкість, темний колір сечі, ахолічний кал, жовтяниця, сплутаність свідомості або сонливість. За неможливості отримання консультації медичного працівника при появі подібних симптомів, особа, що проходить ПЛ ТБІ, має негайно припинити лікування. Вирішення подібних питань є однією з найважливіших напрямків підготовки медичних працівників та студентів.

Існує недостатня кількість доказових даних щодо проведення функціональної проби печінки. Проте, за можливості, тестування рекомендовано проводити в осіб, що мають наступні фактори ризику: захворювання печінки в анамнезі, надмірне споживання алкоголю, хронічне захворювання печінки, ВІЛ-інфекція, вік >35 років, вагітність або раннійпісляпологовий період (до 3 місяців після пологів). В осіб з відхиленнями у результатах тестування слід проводити ретельне клінічне обстеження для переконання в тому, що користь від ПЛ ТБІ переважає негативний вплив, з подальшим регулярним спостереженням за співвідношенням цих показників під час наступних візитів. Відповідні лабораторні дослідження також слід проводити при появі певних симптомів під час лікування (наприклад, проведення функціональної проби печінки у пацієнтів з симптомами гепатотоксичності). Критерії щодо припинення лікування, які використовували у випробуваннях, наприклад, підвищення показників трансамінази у 5 разів порівняно до верхньої межі норми або у 3 рази із додаванням симптоматики в осіб, що приймали рифампіцин, мають бути адаптовані до практичного застосування. Не було виявлено доказових даних щодо істотного зв'язку між резистентністю до АМБП та використанням ізоніазиду або рифампіцину для лікування ЛТБІ. Проте наявність активної форми ТБ слід виключити до початку ПЛ ТБІ (див. розділ 6.2) та надалі проводити регулярний моніторинг для забезпечення вчасного виявлення осіб з ознаками розвитку активної форми ТБ протягом ПЛ ТБІ. Можливо, знадобиться зміцнення національних систем епіднадзора щодо виявлення резистентності до АМБП у країнах, які розширюють масштаби програмного менеджменту ЛТІ.

Моніторинг прихильності до ПЛ ТБІ та забезпечення завершення курсу лікування сприяє підвищенню показників клінічної ефективності.

Як допоміжний засіб моніторингу та оцінювання, для національних програм з ТБ ВООЗ створила електронний додаток для мобільних телефонів щодо збирання критичних даних під час надання допомоги при ЛТБІ. Також було б корисним отримання інформації щодо поширеності активної форми ТБ у людей, які отримали ПЛ ТБІ. Такі дані можна отримати через опитування пацієнтів, зареєстрованих для лікування ТБ, про початок або завершення ПЛ ТБІ, або провести перехресний пошук у реєстрах (наприклад, порівняти дані реєстрів з ЛТБІ та з лікування ТБ або з реєстрами смертності від ТБ). В

осіб, у яких розвивається ТБ під час ПЛ ТБІ або після нього, важливо провести діагностику резистентності.

У людей, що отримують профілактичне лікування МЛС-ТБ, дуже важливим

є проведення ретельного моніторингу щодо виникнення побічних реакцій та прихильності до лікування. Виникнення побічних реакцій залежить від застосовуваних лікарських засобів. Випадки таких ускладнень необхідно відстежувати відповідно до вимог ВООЗ з моніторингу та безпеки застосування лікарських засобів для лікування активної форми ТБ. ГРН підтвердила, що клінічне спостереження та ретельний моніторинг щодо виявлення активної форми ТБ, засновані на клінічному досвіді та національних стандартах, слід проводити щонайменше протягом 2 років після контакту з МЛС-ТБ незалежно від призначення ПЛ ТБ. При проведенні ПЛ ТБ 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 ТБ**
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 ТВГП. За позитивного результату вакцинація БЦЖ не проводиться.	Одноразово у разі виявлення ЛТБІ
<p>Примітка. *У випадках, коли рекомендовано проведення систематичного тестування на ЛТБІ, після виявлення позитивного результату обстеження не повторюють.</p> <p>**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.</p>		

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-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med*, 2016, 13(10): e1002152.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*, 1974, 99(2): 131–138.
5. Vynnycky E. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol*, 2000, 152(3): 247–263.

6. United Nations General Assembly. Resolution A/RES/73.3. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. 2018 (http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/73/3).
7. Uplekar M, Weil D, Lönnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM et al. WHO's new EndTB Strategy. *Lancet*, 2015, 385(9979): 1799–1801.
8. Implementing the End TB Strategy: the essentials (WHO/HTM/TB/2015.31). Geneva, World Health Organization. 2015 (http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf).
9. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 928–952.
10. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Geneva, World Health Organization. 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>).
11. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization. 2011 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf).
12. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. (WHO/TB/2014.03). Geneva, World Health Organization. 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf).
13. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection (WHO/HTM/TB/2015.01). Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf).
14. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*, 2015, 46(6): 1563–1576.
15. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries (WHO/HTM/TB/2012.9). Geneva, World Health Organization. 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/contact_investigation2012/en/).
16. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management (WHO/CDS/TB/2018.4). Geneva, World Health Organization. 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>).
17. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*, 2016, 19(1): 20714.
18. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane HIV/AIDS Group, editor. Cochrane

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 isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*, 2011, 66(6): 496–501.
 34. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(11): 1292–1298.
 35. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR-TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(3): 500–503.
 36. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(8): 912–918.
 37. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*, 2002, 109(5): 765–771.
 38. Knight GM, McQuaid CF, Dodd PJ, Houben RMGJ. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(8): 903–912.
 39. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. 2nd edition. Geneva, World Health Organization. 2016. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf).
 40. Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV (WHO/CDS/TB/2019.1). Geneva, World Health Organization. 2017.
 41. Denholm JT, Matteelli A, Reis A. Latent tuberculous infection: ethical considerations in formulating public health policy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(2): 137–140.
 42. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07). Geneva, World Health Organization. 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254820/1/9789241512114-eng.pdf>).
 43. Resolution WHA61.17. Health of Migrants. In: Sixty-first World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2008, Resolutions and decisions; annexes. Geneva, World

Health Organization, 2008 (WHA61/2008/REC/1;
http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA62-REC1/WHA62_REC1-en.pdf).

44. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health*, 2001, 91(11): 1776– 1782.
45. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource- constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*, 2011, 8(1): e1000391.
46. Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*, 2018, 5(9): e515–23.
47. Ahmad Khan F, Verkuijl S, Parrish A, Chikwava F, Ntuny R, El-Sadr W et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV: not as great as hoped. *AIDS*, 2014, 28(10): 1463–1472.
48. Nguyen DTM, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang L-Y, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(2): 211–217.
49. Cranmer L, Pavlinac P, Njuguna I, Otieno V, Maleche-Obimbo E, Moraa H et al. Performance of WHO TB symptom screen in hospitalized HIV-positive Kenyan children. 47th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Liverpool, United Kingdom. 2016.
50. Chest radiography in tuberculosis detection-Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches (WHO/HTM/TB/2016.20). Geneva, World Health Organization. 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf>).
51. van't Hoog A, Langendam MW, Cobelens FGJ, Sinclair D, Leeflang M, Lönnroth K. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. 2013 (<https://www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf>).
52. Mulenga H, Tameris MD, Luabeya KKA, Geldenhuys H, Scriba TJ, Hussey GD et al. The role of clinical symptoms in the diagnosis of intrathoracic tuberculosis in young children. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(11): 1157–1162.
53. Kruk A, Gie R P, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*, 2008, 121(6): e1646–e1652.
54. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom- based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(1): 12–18.

55. Mandalakas AM, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*, 2013, 68(3): 247–255.
56. Assefa Y, Woldeyohannes S, Gelaw YA, Hamada Y, Getahun H. Screening tools to exclude active pulmonary TB in high TB burden countries: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(6): 728–734.
57. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*, 1970, 26: 28–106.
58. Gao L, Li X, Liu J, Wang X, Lu W, Bai L et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(10): 1053–1061.
59. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(1): 45–55.
60. Mahomed H, Hawkridge T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold[®] in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17984.
61. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N et al. Quantitative IFN- γ and IL-2 response associated with latent tuberculosis test discordance in HIV-infected pregnant women. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(12): 1421–1428.
62. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WDF, Stevens WS et al. High incidence of latent tuberculosis 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, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(1): 13–18.
75. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*, 2018, 379(5): 440–453.
76. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J et al. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children. *N Engl J Med*, 2018, 379(5): 454–463.
77. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion M-J, Yang J, Al Jahdali H et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008, 149(10): 689–697.
78. Menzies D, Dion M-J, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(4): 445–449.
79. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N et al. One month of rifampin 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 of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(3): 247.
84. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzman K et al. Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(5): 570–580.
85. Belknap R, Holland D, Feng P-J, Millet J-P, Caylà JA, Martinson NA et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2017, 167(10): 689.
86. Dolutegravir (DTG) and the fixed dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD). Geneva, World Health Organization. 2018 (https://www.who.int/hiv/pub/arv/DTG-TLD-arv_briefing_2018.pdf).
87. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T et al. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(8): 1322–1327.
88. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JAL et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(4): 1079–1085.
89. Brooks KM, George JM, Pau AK, Rupert A, Mehaffy C, De P et al. Cytokine-mediated systemic adverse drug reactions in a drug–drug interaction study of dolutegravir with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(2): 193–201.
90. Dooley KE, Churchyard G, Savic RM, Gupte A, Marzinke MA, Zhang N et al. Safety & PK of weekly rifapentine/isoniazid (3HP) in adults with HIV on dolutegravir. In: TB: FROM CONTACT TO CURE AND BEYOND (Abstract Number: 80). Seattle, Washington, USA. 2019 (<http://www.croiconference.org/sessions/safety-pk-weekly-rifapentineisoniazid-3hp-adults-hiv-dolutegravir>).
91. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Onyango-Makumbi C et al. Randomized trial of safety of isoniazid preventive therapy during or after

- pregnancy. In: Critical issues in women's health and early treatment of pediatric hiv infection (Abstract Number: 142LB). Boston, Massachusetts, USA. 2018 (<http://www.croiconference.org/sessions/randomized-trial-safety-isoniazid-preventive-therapy-during-or-after-pregnancy>).
92. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. *N Engl J Med*, 2019, 381(14): 1333–1346.
 93. Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, Mathoma A, Moathlodi R, Theebetsile I et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2013, 2013: 1–5.
 94. Salazar-Austin N, Cohn S, Lala S, Waja Z, Dooley KE, Hoffmann CJ et al. Isoniazid preventive therapy and pregnancy outcomes in HIV-infected women in the Tshepiso cohort. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(6): 1419–1426.
 95. Kalk EK, Heekes A, Mehta U, de Waal R, Jacob N, Cohen K et al. Programmatic review of safety and effectiveness of isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant women on ART in routine care. *Reproduct Toxicol*, 2018, 80: 155.
 96. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. (WHO/HTM/TB/2017.05). Geneva, World Health Organization. 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf>).
 97. Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol*, 1999, 18(6): 392–399.
 98. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(1): 127–129; discussion: 160–162.
 99. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(1): 118–122; discussion: 123–126.
 100. Acar S, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kaya-Temiz T, Kaplan YC. Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reproduct Toxicol*, 2019, 85: 65–74.
 101. Safety announcement FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. 2018 (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>).
 102. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. European Medicines Agency. 2019 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf).

103. WHO LTBI care: a mobile app to support programmatic management of LTBI. Geneva, World Health Organization. 2017 (https://www.who.int/tb/areas-of-work/preventive-care/ltbi/ltbi_app/en/).
104. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *Eur Respir J*, 2016, 47(5): 1327–1330.
105. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Sañé Schepisi M, Centis R et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 1170–1173.
106. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(5): 744–751.
107. Den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis 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-місячній схемі (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, помірنا 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 прийнятність 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 неприємною 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 цукрознаї 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 продемонстрував 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 цукрознаї 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

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 позалегеновий 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 якій 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 підтвердженням ТБ є вищою, ніж на рівні районних лікарень або первинної медичної допомоги. Було визнано, що ІДП має високий рівень неоднорідності. Проведення метареґресійного 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 дослідження органів грудної клітки, РГК)

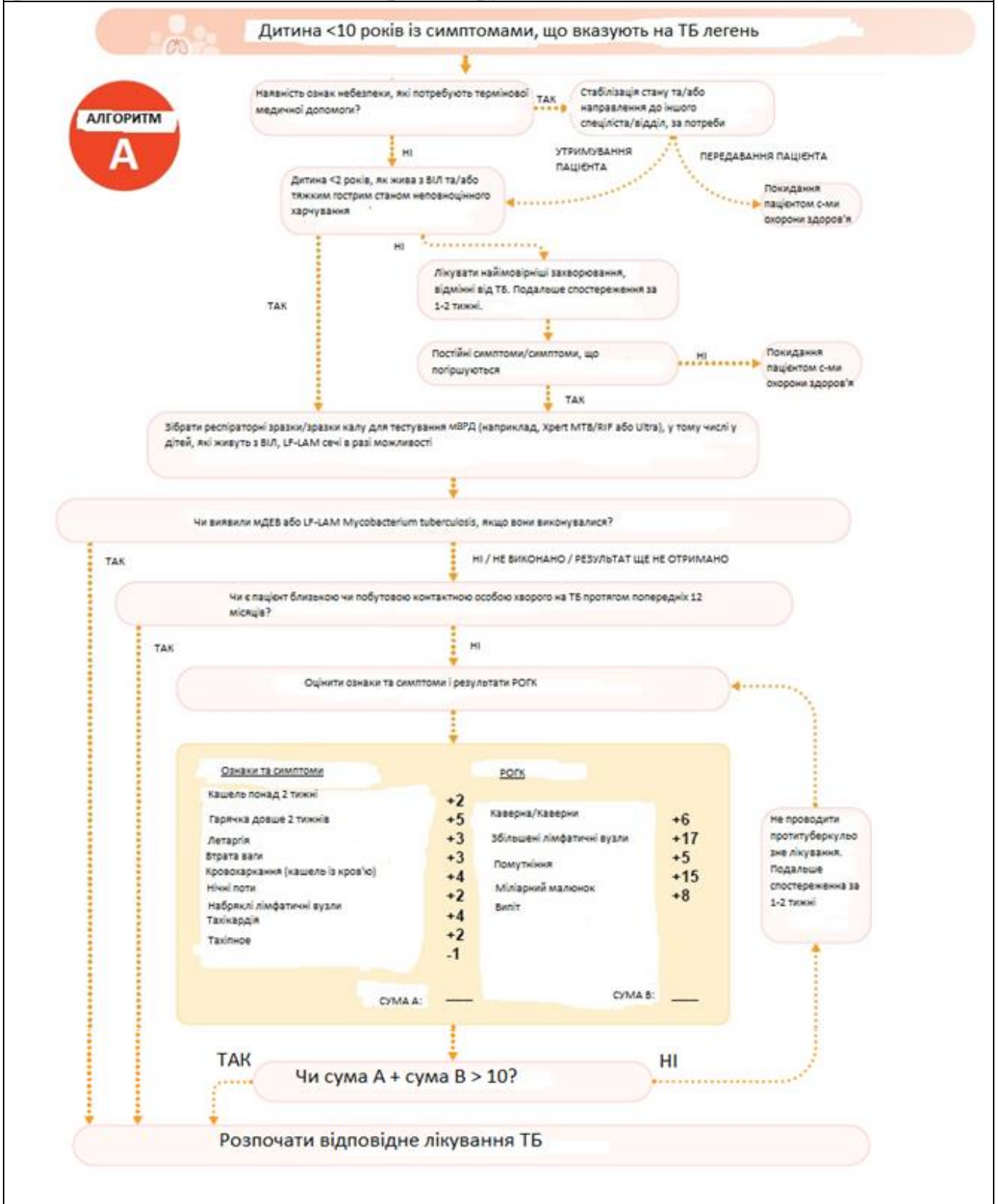
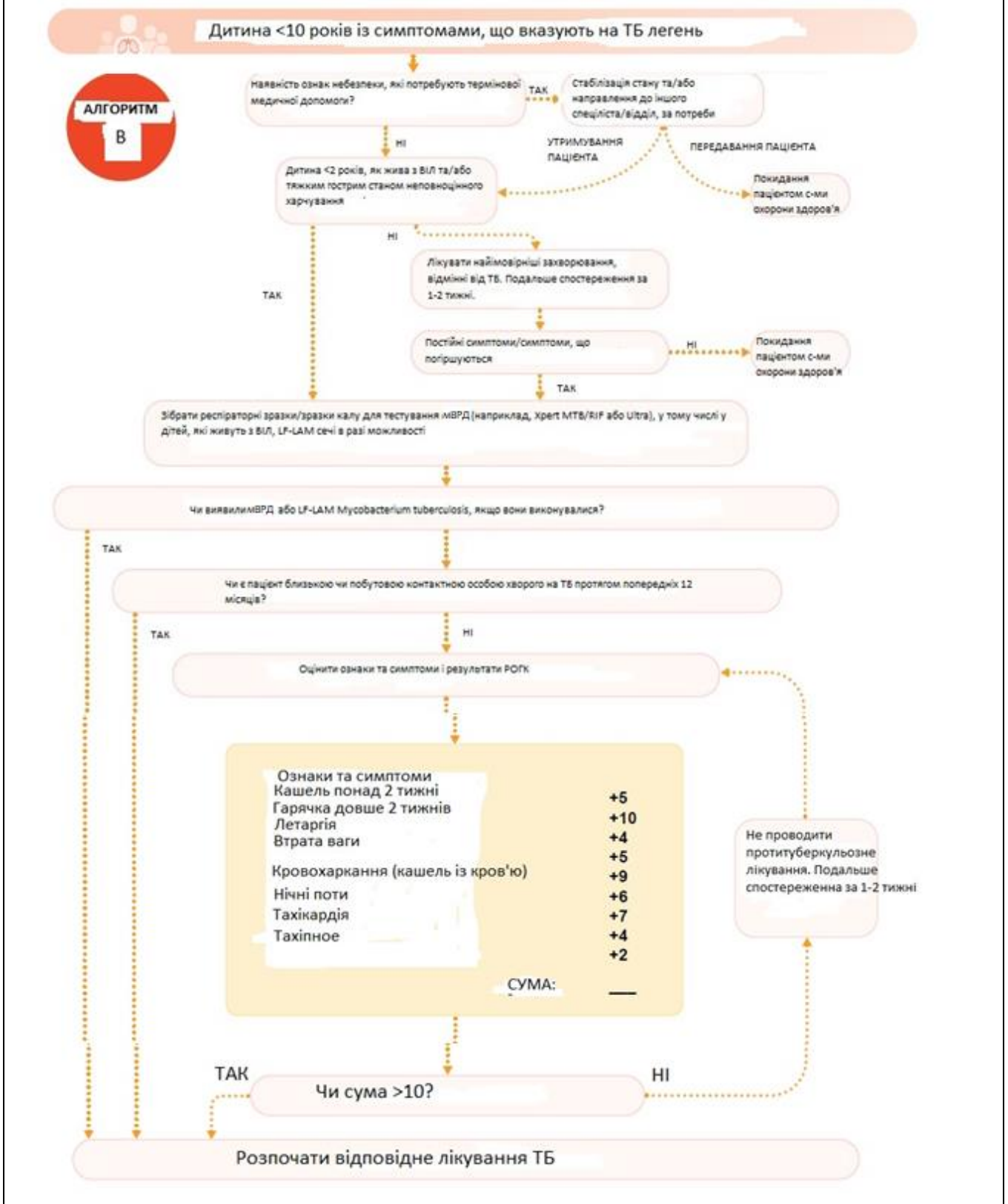


Рисунок 7.2. Алгоритм В (для умов якщо немає можливості проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітки, РГК)



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: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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) 	<ul style="list-style-type: none"> • Будь-яка хвора дитина віком <2 місяці • Висока температура (>39 °C) • Сильна блідість • Респіраторний дистрес • Збудження, постійна дратівливість, млявість • ТГНХ
Дихальна система: <ul style="list-style-type: none"> • Стридор • Сатурація <90% 	Дихальна система: <ul style="list-style-type: none"> • Ускладнене або відсутнє дихання • Тяжка дихальна недостатність 	
Нервова система: <ul style="list-style-type: none"> • Судоми • Глибока млявість, втрата свідомості • Ригідність шиї або випинання джерельця 	Нервова система: <ul style="list-style-type: none"> • 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 їй 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 імовірним 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 використовується, 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 важкого 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

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 вищій 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 діти з імовірним ЛС ТБ у регіонах із високою поширеністю ЛС ТБ. Дітей із важкою 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 важкого 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 з пацієнтом, 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 позалегенового ТБ

Позалегеновий 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. Позалегеновий ТБ часто зустрічається в дітей молодшого віку, а також у дітей і підлітків, які живуть із ВІЛ. Оскільки позалегеновий ТБ важче діагностувати, дітей імовірним позалегеновим ТБ, особливо тяжкохворих, потрібно терміново обстежити або перенаправити для обстеження. Симптоми позалегенового 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 позалегенового 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 розвинути легеновий і позалегеновий ТБ);
- РГК та інша візуалізація, залежно від ураженої ділянки;
- тестування на ВІЛ (Таблиця 7.3)

Таблиця 7.3. Рекомендовані дослідження для діагностики позалегенового

ТБ у дітей

Ділянка	Типова клінічна картина	Дослідження
Поширені форми позалегенового ТБ		
ТБ лімфатичних вузлів (ТБ лімфаденопатія)	Частіше асиметричне, безболісне збільшення лімфатичних вузлів (часто > 2 x 2 см) протягом > 1 місяця, яке відповідає на інше лікування (наприклад, антибіотиками) З утворенням нориць або без них Найчастіше шийні вузли ^a	КТ шийі, 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	РГК КТ грудної порожнини Люмбальна пункція з біохімічним аналізом та підрахунком клітин і дослідження Xpert MTB/RIF®(Ultra), зі зразка спинно-мозкової рідини ^b МЛСТ головного мозку (бажано) Тестування респіраторних зразків за допомогою Xpert MTB/RIF® (Ultra) ТШП/ТВГІ

	тиску	
Міліарний ТБ ^d	Неспецифічні симптоми постійної лихоманки, млявості та виснаження	РГК (типовий міліарний малюнок) КТ грудної порожнини 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 Тонкоголкава 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	РГК суглоба чи кістки

	<p>порушена хода Однобічний суглобовий випіт (частіше колінний або кульшовий) Набряк на кінцях довгих кісток або дрібних кісток кисті (дактиліт)</p>	<p>Пункція суглоба або біопсія синовіальної оболонки, мікроскопія, Xpert MTB/RIF(Ultra) або посів^b Тестування респіраторних зразків за допомогою Xpert MTB/RIF® (Ultra)</p>
--	--	--

^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 позалегенові ознаки, які можуть виникати у будь-якій ділянці тіла

7.4 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, помірні доказові дані)

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 позалегенового 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 рівноцінної 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

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.

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 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 спостеригалася 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 РІСО, 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 важкого. 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 цілком 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/мм³. 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 (ZM3) <-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 тяжкими 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 тяжких 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 (КПФД) для лікування ТБ в дітей з масою тіла до 25 кг, зокрема: 3-компонентна КПФД HRZ 50/75/150 мг із додаванням або без додавання етамбутолу, що диспергується, й 2-компонентна КПФД 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 продовження 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-місячної схеми.

7.5 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 тяжких 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 РІСО: 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 вірогідності, 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 варіативність як бажаних, так і небажаних ефектів, 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 туберкульозом 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 КПФД-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 КПФД (таблеток, що диспергуються) ізоніазиду та рифампіцину (60 мг/60 мг) з додаванням піразинаміду та етіонаміду як окремих лікарських засобів. Ці КПФД 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 КПФД 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 ризика, таблетки можна розділити та вводити повністю або розчинити у воді. Якщо в лікарській формі немає ризику, таблетки потрібно розчинити у певній кількості води та ввести точну дозу, використовуючи аликвоту 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 HR 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, якщо вона 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 фоною 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 позалегенового 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.

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

Рекомендація

У дітей з МЛС/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 одноступеневе 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 позалегенового 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 ІМРААСТ Р1108 (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 бедаквіліну, 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 відрізнятись 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 ТМС207-С211 ще не були зараховані діти, які живуть з ВІЛ, до випробування ІМРААСТ Р1108 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 бедаквіліну.

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 А, В та С. 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 використовується 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. Тяжка форма позалегеневого ТБ передбачає наявність міліарного ТБ або ТБ менінгіту (тобто дисемінованого захворювання). У дітей віком

до 15 років тяжкими вважаються позалегенові 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 корисно призначити індивідуальну тривалішу схему 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 бедаквіліну 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 В (якщо тільки клофазимін і циклосерин або теризидон уже не включені), або з групи С. Обирання препаратів із групи С 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 таблиці 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 (EMLс), опублікованого в жовтні 2021 року. Для полегшення введення дисперговану 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 01.01.2023 доступ до педіатричних форм Бедаквіліну та Клофазиміну забезпечено 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 ^а								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 ^с	5 мл (0,5 таб.) ^с	5 мл (0,5 таб.) ^с	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 ^с	2 мл ^с	3 мл ^с	5 мл ^с (0,5 таб.)	7,5 мл ^с (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 ^с	від 0 до <3 місяців: 1,5 орд протягом 2 тижнів; потім 0,5 р/д П/С/П/Я протягом 22 тижнів > 3 місяці: 3 орд протягом 2 тижнів; потім 1 р/д П/С/П/Я протягом 22 тижнів	від 0 до <3 місяців: 1,5 орд протягом 2 тижнів; потім 0,5 орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів від 3 до <6 місяців: 3 орд протягом 2 тижнів; потім 1 орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів > 6 місяців: 4 орд протягом 2 тижнів; потім 2 орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів	від 3 до <6 місяців: 3 орд протягом 2 тижнів; потім 1 орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів > 6 місяців: 6 орд протягом 2 тижнів; потім 3 орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів	10 орд протягом 2 тижнів; потім 5 орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів	20 орд протягом 2 тижнів; потім 10 орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів	-	-	-	-	Щоденна навантажувальна доза використовується протягом перших 2 тижнів, після чого потрібна підтримувальна доза 3 рази на тиждень.
		-	100 мг таб. ^с	від 0 до <3 місяців: 3 мл орд протягом 2 тижнів; потім 1 мл орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів ^с > 3 місяці: 6 мл орд протягом 2 тижнів; потім 2 мл орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів ^с від 0 до <3 місяців: 3 мл орд протягом 2 тижнів; потім 1 мл орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів ^с	від 0 до <3 місяців: 3 мл орд протягом 2 тижнів; потім 1 мл орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів ^с від 3 до <6 місяців: 6 мл орд протягом 2 тижнів; потім 2 мл орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів ^с > 6 місяців: 8 мл орд протягом 2 тижнів; потім 4 мл орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів ^с	від 3 до <6 місяців: 6 мл орд протягом 2 тижнів; потім 2 мл орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів ^с > 6 місяців: 12 мл орд протягом 2 тижнів; потім 6 мл орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів ^с	2 орд протягом 2 тижнів; потім 1 орд П/С/П/Я протягом 22 тижнів	4 орд протягом 2 тижнів; потім 2 орд П/С/П/Я 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	
		10-12 мг/кг орд за ваги > 15 кг	150 мг тд ^f	2,5 мл	5 мл (0,5 тд)	1	1	2 г	2	2	3		
			600 мг таб. (600 мг в 10 мл = 60 мг/мл)	-	1,25 мл ^c	2,5 мл ^c	2,5 мл ^c	5 мл ^{c, g}	5 мл (0,5 таб.) ^c	5 мл (0,5 таб.) ^c	7,5 мл (0,75 таб.) ^c		
V	Клофазамін	2-5 мг/кг (за щоденного застосування)	50 мг кап. або таб. ^h	1 П/Л/Я	1 П/С/Л/Я	1 П/С/Л/Я	1	1	2	2	2	100 мг	Для дітей < 24 кг, застосування 50 мг таб. є кращим варіантом.
			100 мг кап. або таб. ^h	-	1 П/Л/Я	1 П/Л/Я	1 П/С/Л/Я	1 П/С/Л/Я	1	1	1	100 мг	
	Циклосерин або теризидон	15-20 мг/кг за ваги від 7 до <30 кг ⁱ	125 мг mini capsule (cycloserine) (125 мг in 10 мл = 12,5 мг/мл)	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.
		10-15 мг/кг за ваги >30 кг	10 мл = 12,5 мг/мл)										
			250 мг cap (250 мг in 10 мл = 25 мг/мл)	1 мл ^c	2 мл ^c	5 мл ^c	1	2	2	2	2	1 г	
C	Етамбутол	15-20 мг/кг	100 мг тд (100 мг in 10 мл = 10 мг/мл)	5 мл (0,5 dt)	1	2	3	4	-	-	-	-	
			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	-	
			50 мг таб. ^k	5 мл	> 3 місяці: 1 дрд			1 =ввечері					
			50 мг в 10 мл = 5 мг/мл)	(0,5 таб.) ^{od}	<3 місяці: 5 мл (0,5 таб.) орд ^c		5 мл (0,5 таб.)	10 мл (1 таб.)		1 дрд ^k	1 дрд ^k		
				od ^c	> 3 місяці: 5 мл (0,5 таб.) дрд ^c		дрд ^c	5 мл (0,5 таб.) вранці					
								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			
	Піразінамід	30-40 мг/кг	150 мг тд (150 мг в 10 мл = 15 мг/мл)	5 мл (0,5 тд)	1	2	3	5	-	-	-	-		
			400 мг таб. (400 мг в 10 мл = 40 мг/мл)	2,5 мл ^c	5 мл (0,5 таб.) ^c	7,5 мл (0,75 таб.) ^c	1	2	2,5	3	4			
			500 мг таб. (500 мг в 10 мл = 50 мг/мл)	2 мл ^c	5 мл (0,5 таб.) ^c	5 мл (0,5 таб.) ^c	1	1,5	2	2	3			
	Іміпенем-циластатин	-	500 мг + 500 мг діофілізат 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 в/в кожні 8 годин	1 г powder for injection, vial (20 мл)	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	
	Амікацин	-	500 мг/2 мл Флакон	Не рекомендується ВООЗ для дітей та підлітків віком до 18 років, але при використанні як терапія порятунку розраховуйте відповідно до порятунку розраховуйте відповідно до використовованого 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 порятунку розраховуйте відповідно до використовованого розведення.								-		
	Етіонамід або протіонамід	15-20 мг/кг	125 мг тд (етіонамід) (125 мг в 10 мл = 12,5 мг/мл)	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).	
			250 мг таб. (250 мг in 10 мл = 25 мг/мл)	-	3 мл ^c	5 мл (0,5 таб.) ^c	1	2	2	2	2	1 г г		
	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 хімії резистентності.

^e Було показано, що таблетки бедаквіліну 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 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		
Інші препарати ^m	Ізоніазид	15-22 мг/кг (висока доза)	100 мг тд (100 мг в 10 мл = 10 мг/мл)	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
			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 дрд ^o	2 мл дрд ^o	3 мл дрд ^o	5 мл дрд ^o	8 мл дрд ^o	10 мл бд ^o	10 мл дрд ^o	10 мл дрд ^o		Тільки для використання з карбапенемами. Для дітей та підлітків вагою ≥30 кг можна використовувати таблетки 500 мг/125 мг амоксициліну/клавуланату (див. таблицю А).

^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., розчинених 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 крайнім 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 огляду на ризик нейропсихіатричних ПР, що особливо важливо в разі одночасного застосування циклосерину з даламанідом.

^j Було показано, що таблетки даламаніду для дорослих (50 мг), подрібнені та суспендовані у воді, біоеквівалентні таблеткам, які проковтують.

^k Доза даламаніду 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 порятку, 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- Prats A, 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 захворювання¹

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 позалегеновими 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 ІМРААСТ Р1108 в жодній 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 %) спостерігалось 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 QTс, 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), переважають 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 людино-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 прийняттого 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.

7.7. 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, помірні 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 фоновією 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 спостерігалось 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) малоімовірні 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 відрізнятись. 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 добровольців, у звітах про дослідження взаємодії антиретровірусних препаратів припускається, що інгібітор СYP3A4 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 спостерігалось в разі одночасного застосування тенофовіру [співвідношення середніх геометричних (ССГ): 0,96 (90 % ДІ 0,84, 1,10)], інгібітора СYP1A2, або ефавіренцу [ССГ: 0,94 (90 % ДІ 0,72, 1,23)], слабого індуктора СYP3A4. 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 ризику) 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 позалегеновий ТБ передбачає

наявність міліарного ТБ або ТБ менінгіту. У дітей віком до 15 років тяжкими вважаються позалегенові форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні лімфатичні вузли або ізольоване утворення в середостінні без компресії).

Однчасне 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 однчасного застосування обох препаратів. Проте група дійшла висновку, що дані про безпеку, оцінені у 2019 році, не передбачають додаткових проблем безпеки через однчасне 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.

7.8-7.9. 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 перебували 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.
- С і м е й н о - о р і є н т о в а н а м е д и ч н а д о п о м о г а є н а с к р і з н и м п р и н ц и п о м м е д и ч н о г о о б с л у г о в у в а н н я д і т е й н а в с і х р і в н я х с и с т е м и о х о р о н и з д о р о в ' я .

Обґрунтування та докази

Запитання РІСО:

- а. 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)?
- б. 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 контакт 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 РІСО, 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, переважає 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-орієнтованих 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 протитуберкульозних 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 консультивання), 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 людино-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 протитуберкульозна 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 ПЛТБІ. 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&download=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 - systematic screening for tuberculosis 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.gov/ct2/show/study/NCT04421026>, 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 on stool to diagnose pulmonary tuberculosis 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 detection, 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 TTHXples 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 TTHXples 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://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_control_e_tuberculose_brasil_2_ed.pdf, accessed 30 November 2021).
50. Gunasekera KS, Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Warren JL, Hesselning 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, Hesselning 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, Hesselning 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 I, Neth O, Noguera-Julian A, et al. Treatment and outcome in children with tuberculous meningitis - a multi-centre Paediatric 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 I, van der Laan I, 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. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1193-1201.
76. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Perez-Velez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet.* 2014;383(9928):1572-9.
77. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung 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, 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 (<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/2012/204384s0001b1.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 I, 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, Hawkrigde 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).

