**Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу**

**Модуль 1: профілактика**

**Профілактичне лікування туберкульозу**

Цей документ є перекладом «Зведеної настанови ВООЗ з туберкульозу. Модуль 1: профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу» (2020 р.), розробленої Всесвітньою організацією охорони здоров’я.

Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров’я.

Всесвітня організація охорони здоров’я не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу.

Оригінальне видання англійською мовою є автентичним виданням.

ЗМІСТ

[**ПОДЯКА 3**](#_Toc63159944)

[**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ 3**](#_Toc63159945)

[**ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ 3**](#_Toc63159946)

[**КОРОТКИЙ ОГЛЯД 3**](#_Toc63159947)

[**ВСТУП 3**](#_Toc63159948)

[**1. РЕКОМЕНДАЦІЇ 3**](#_Toc63159949)

[1.1. Визначення популяцій для тестування на латентну туберкульозну інфекцію та надання профілактичного лікування туберкульозу 3](#_Toc63159950)

[1.2. Виключення активної форми туберкульозу 3](#_Toc63159951)

[1.3. Тестування для виявлення латентної туберкульозної інфекції 3](#_Toc63159952)

[1.4. Варіанти профілактичного лікування туберкульозу 3](#_Toc63159953)

[**2. МОНІТОРИНГ ТА ОЦІНЮВАННЯ 3**](#_Toc63159954)

[**3. ПРОГАЛИНИ У НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ 3**](#_Toc63159955)

[**ЛІТЕРАТУРА 3**](#_Toc63159956)

[**ДОДАТКОВА ТАБЛИЦЯ 3**](#_Toc63159957)

**Онлайн-додатки:**

Додаток 1. Методи та групи експертів

Додаток 2. Короткий огляд таблиць даних GRADE

Додаток 3. Таблиці доказових даних GRADE для прийняття рішень

# Подяка

Розроблення документу «Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу. Модуль 1: профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу» було проведено Dennis Falzon, Avinash Kanchar та Matteo Zignol під керівництвом Tereza Kasaeva, директора Глобальної програми ВООЗ із боротьби
з туберкульозом. Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом висловлює подяку усім експертам, що брали участь у розробці даної настанови[[1]](#footnote-1).

**Група з розробки настанови**

До Групи з розробки настанови (ГРН) увійшли: Mohammed Al Lawati (лікар-консультант, Оман); Helen Ayles (відділ інфекційних захворювань та міжнародної охорони здоров’я, Лондонська школа гігієни і тропічної медицини (LSHTM), Лусака, Замбія); Rolando Cedillos (Служба інфекційних захворювань та Комплексна програма боротьби з ІПСШ/ВІЛ/СНІД, Сальвадор); Padmapriyadarsini Chandrasekaran (Національний інститут досліджень з туберкульозу, Індія); Diana Gibb (Рада з медичних досліджень, Сполучене Королівство Великобританії та Північної Ірландії); Yohhei Hamada (Науково-дослідний інститут туберкульозу (RIT), Японська асоціація із боротьби з туберкульозом (JATA), Японія); Anthony D. Harries (Міжнародний союз із боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень, Париж, Франція; Лондонська школа гігієни і тропічної медицини, Лондон, Великобританія); Alexander Kay (Медичний коледж Бейлора, Глобальна програма боротьби
з туберкульозом, Есватіні); Nasehi Mahshid (Департамент боротьби
з туберкульозом та проказою, Центр з контролю інфекційних захворювань Міністерства охорони здоров’я та медичної освіти, Іран); Alberto Matteelli (Університет Брешії, Центр співпраці ВООЗ із боротьби з туберкульозом/ВІЛ та подолання туберкульозу, Італія); Lindiwe Mvusi (Національний департамент охорони здоров’я, Південна Африка); Kuldeep Singh Sachdeva (Національна програма боротьби з туберкульозом, Індія); Nandi Siegfried (Рада з медичних досліджень університету Кейптауна, Південна Африка); Ezio Távora dos Santos Filho (Робоча група громадянського суспільства, Бразилія); Marieke van der Werf (Європейський центр з профілактики та контролю захворювань, Швеція); Wim Vandevelde (Глобальна консультативна рада з питань туберкульозу, Південна Африка); Ірина Васильєва (МОЗ, Російська Федерація). Співголовами ГРН були Lindiwe Mvusi та Nandi Siegfried. Nandi Siegfried також був методистом GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання).

**Група зовнішнього рецензування**

До Групи зовнішнього рецензування (ГЗР) увійшли: Connie Erkens (Фонд боротьби з туберкульозу KNCV, Нідерланди); Steve Graham (Центр міжнародного дитячого здоров’я, Університет Мельбурна, Австралія); Giovanni B. Migliori (Науково-дослідний центр Моуґері, IRCCS та Центр співпраці ВООЗ із боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень, Італія); Rohit Sarin (Національний інститут туберкульозу та респіраторних захворювань, Індія); James Seddon (Імперський коледж, Великобританія); Альона Скрахіна (Республіканський науково-практичний центр пульмонології та туберкульозу, Білорусь); Carrie Tudor (Міжнародна рада медичних сестер, Південна Африка). Також слід зазначити внесок фахівців, що відгукнулися на заклик до відкритого рецензування настанови 1 липня 2019 р.

**Група з перевірки доказових даних**

При розробці настанови було проведено перевірку та узагальнення доказових даних.

Mayara Bastos, Jonathon Campbell та Richard (Dick) Menzies (Університет Макгілла, Канада) презентували перший проєкт попередніх розрахунків та зауважень до стислого викладу даних таблиць GRADE, отриманих з випробувань щоденного прийому рифампіцину протягом чотирьох місяців (PICO 6).

Richard Chaisson, Ritesh Ramchandani (Університет Джонса Гопкінса, США) та Susan Swindells (Медичний центр Університету Небраски, США) презентували перший проєкт попередніх розрахунків та зауважень до стислого викладу даних таблиць GRADE, отриманих з випробування (BRIEF-TB/A5279) щоденного прийому рифапентину та ізоніазиду протягом одного місяця (PICO 7).

Carmen Figueroa (Департамент ВООЗ із боротьби з туберкульозом), Mario Sánchez (Департамент ВООЗ із боротьби з неінфекційними захворюваннями та запобігання інвалідності, насильству і травматизму) та Yohhei Hamada (Науково-дослідницький Інститут з туберкульозу (RIT), Японська асоціація протидії туберкульозу (JATA), Японія) було проведено систематичний огляд та метааналіз даних щодо безпечності профілактичного лікування ізоніазидом у період вагітності (PICO 9). Lynne M. Mofenson (консультант, Департамент ВООЗ із боротьби з ВІЛ-інфекцією) презентувала якісний аналіз щодо безпечності застосування ізоніазиду у період вагітності. Для доповнення отриманих доказових даних Amita Gupta та Nicole Salazar-Austin (Університет Джонса Гопкінса, США) надали неопубліковані дані власного дослідження.

**Керівна група ВООЗ з розробки настанови**

До складу Керівної групи ВООЗ з розробки настанови увійшли Annabel Baddeley, Annemieke Brands, Dennis Falzon, Carmen Figueroa, Medea Gegia, Christopher Gilpin, Philippe Glaziou, Avinash Kanchar та Matteo Zignol
з Департаменту ВООЗ із боротьби з туберкульозом; Françoise Renaud та Satvinder Singh з Департаменту ВООЗ із боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом; Andreas Reis з Департаменту інформації, доказових даних та наукових досліджень; Lorenzo Moja з Департаменту основних лікарських засобів і виробів медичного призначення. Wilson Were з Департаменту ВООЗ з питань охорони здоров’я матерів, новонароджених, дітей та підлітків також проводив рецензування даної настанови.

**Інші**

До участі у засіданнях ГРН в якості спостерігачів було залучено: Sevim Ahmedov (Агентство США з міжнародного розвитку, США); Draurio Barreira Cravo Neto (Глобальний механізм забезпечення лікарськими засобами, Швейцарія); Anand Date (Центри з контролю та профілактики захворювань, США); Lucia Gonzalez Fernandez (Міжнародне товариство боротьби зі СНІДом, Швейцарія); Harry Hausler (Система надання допомоги при туберкульозі та ВІЛ-інфекції, Південна Африка); Cecily Miller (Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, США); Surbhi Modi (Центри з контролю та профілактики захворювань, США); Suvanand Sahu (Партнерська програма боротьби з туберкульозом, Швейцарія); Anna Scardigli (Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Швейцарія).

ВООЗ висловлює подяку Комітету з перегляду настанов та Секретаріату ВООЗ за розгляд і затвердження настанови до публікації.

Джерелом фінансування щодо оновлення настанов у період 2019–2020 рр. є гранти ВООЗ, надані Агентством США з міжнародного розвитку та Російською Федерацією.

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| **1HP** | щоденний прийом рифапентину та ізоніазиду протягом одного місяця |
| **3HP** | щотижневий прийом рифапентину та ізоніазиду протягом трьох місяців |
| **3HR** | щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом трьох місяців |
| **4R** | щоденний прийом рифампіцину протягом чотирьох місяців |
| **6H** | щоденний прийом ізоніазиду протягом шести місяців |
| **9H** | щоденний прийом ізоніазиду протягом дев’яти місяців |
| **GRADE** | Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) |
| **IGRA** | аналіз на вивільнення гамма-інтерферону(interferon-gamma release assay) |
| **mITT** | модифікована популяція пацієнтів, що почала отримувати лікування |
| **PICO** | населення, втручання, компаратор, результати(Population, Intervention, Comparator, Outcomes) |
| **АРТ** | антиретровірусна терапія |
| **БЦЖ** | бацила Кальметта–Герена (вакцина) |
| **ВІЛ** | вірус імунодефіциту людини |
| **ВР** | відносний ризик  |
| **ГЗР** | Група зовнішнього рецензування |
| **ГРН** | Група з розробки настанови |
| **ДІ** | довірчий інтервал |
| **ЛЖВ** | люди, які живуть з ВІЛ |
| **ЛТБІ** | латентна туберкульозна інфекція |
| **МРТБ** | мультирезистентний туберкульоз |
| **Нрез-ТБ** | чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз |
| **ПЛІ** | профілактичне лікування із застосуванням ізоніазиду (або монотерапія) |
| **ПЛТ** | профілактичне лікування туберкульозу |
| **ПУПЛТ** | програмне управління профілактичним лікуванням туберкульозу |
| **Риф-ТБ** | рифампіцин-резистентний туберкульоз |
| **РКД** | рандомізоване контрольоване дослідження |
| **СШ** | співвідношення шансів |
| **ТБ** | туберкульоз |
| **ШТТ** | шкірний туберкуліновий тест |

# Визначення основних термінів

Нижче наведено визначення певних термінів, що стосуються теми даної настанови. За інших умов їх тлумачення може відрізнятися.

**Підліток:** особа віком 10–19 років.

**Дорослий:** особа віком від 19 років.

**Бактеріологічно-підтверджений туберкульоз (ТБ):** ТБ, діагностований за результатами тестування біологічного зразку із застосуванням мікроскопії мокротиння, культурального дослідження або молекулярного тесту, затвердженого ВООЗ, наприклад Xpert®MTB/RIF.

**Дитина:** особа віком до 10 років.

**Контакт:** будь-яка особа, що контактувала з хворим на ТБ.

**Дослідження контактів:** системний процес визначення контактів нульового пацієнта, у яких раніше не було виявлено ТБ. Процес дослідження контактів складається з ідентифікації, пріоритизації та клінічного оцінювання. Також проводять тестування щодо наявності латентної туберкульозної інфекції для виявлення осіб, що потребують профілактичного лікування ТБ.

**Умови з високим ризиком передачі ТБ:** наявність великої кількості осіб з невиявленою чи недіагностованою активною формою ТБ або наявність інфікованих хворих на ТБ з високим ризиком передачі захворювання. Хворі на ТБ становлять найвищу загрозу щодо поширення інфекції, коли вони не отримують лікування або отримують його у недостатньому обсязі. Ризик поширення інфекції підвищуються при проведенні процедур, що супроводжуються утворенням аерозолю, та за наявності осіб з високим ризиком інфікування.

**Побутовий контакт:** особа, яка знаходилася в одному житловому приміщенні з нульовим пацієнтом одну чи декілька діб або регулярно відвідувала протягом трьох місяців до початку поточного лікування.

**Нульовий пацієнт:** особа будь-якого віку, в якої було нещодавно виявлено ТБ або рецидив захворювання у конкретному житловому приміщенні або інших схожих умовах, до яких, можливо, потрапили інші особи. Нульовий пацієнт – це особа, на якій зосереджено дослідження контактів, але цей випадок не обов’язково є вихідним.

**Немовля:** дитина віком до 1 року (12 місяців).

**Латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ):** стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *M. tuberculosis* без клінічних проявів активної форми ТБ. Досить часто цей стан також відносять до ТБ-інфекції. Досі не існує єдиного «золотого стандарту» для виявлення інфекції *M. tuberculosis* у людини. Більшість інфікованих осіб не мають жодних ознак чи симптомів ТБ, але мають підвищений ризик виявлення активної форми ТБ.

**Особи, що вживають наркотичні засоби:** особи, які вживають шкідливі або небезпечні психоактивні речовини, що можуть завдати негативного впливу на здоров’я, соціальне життя, ресурси та правовий статус.

**Програмне управління профілактичним лікуванням туберкульозу (ПУПЛТ):** сукупність скоординованих заходів державних та приватних надавачів медичних послуг і громади, спрямовані на розширення обсягу профілактичного лікування ТБ в осіб, що цього потребують.

**Профілактичне лікування туберкульозу (ПЛТ):** послуги з лікування, які пропонують особам з можливим ризиком розвитку захворювання на ТБ для зменшення цього ризику. Таке лікування називають лікуванням
ТБ-інфекції, лікуванням ЛТБІ або профілактичним лікуванням ТБ.

**Туберкульоз (ТБ):** інфекційне захворювання, спричинене бактерією *M. tuberculosis*. У цьому документі його зазвичай називають «активною формою ТБ» або «захворюванням на ТБ», щоб відрізнити від ЛТБІ або туберкульозної інфекції.

**Недостатня маса тіла:** показник маси тіла у межах норми у дорослих становить <18,5; у дітей віком до 10 років його визначають за співвідношенням маси тіла/віку, у межах норми цей показник становить
<–2 за шкалою оцінювання Z.

# Короткий огляд

Латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ) – це стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *M. tuberculosis* без клінічних проявів активної форми ТБ. Приблизно чверть населення світу інфіковані ТБ. Профілактичне лікування туберкульозу (ПЛТ) є одним з основних заходів впливу, рекомендованих ВООЗ для досягнення цілей Стратегії щодо подолання ТБ, які були затверджені на нараді високого рівня ООН з ТБ
у вересні 2018 р. ПЛТ є частиною більш широкого комплексу профілактичних заходів, передбачених Розділом 1 та 2 Стратегії щодо подолання ТБ, від скринінгу для виявлення активної форми ТБ, боротьби
з інфекцією, профілактики та лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) й інших супутніх захворювань до доступу до єдиної системи охорони здоров’я, соціального захисту та подолання бідності.

У настанові ВООЗ з ЛТБІ розглянуто можливість прогресування ТБ до активної форми в осіб деяких груп ризику, за певних епідеміологічних умов та за умови значного поширення ТБ, а також ймовірність суттєвого впливу на показники здоров’я населення. Ці рекомендації призначені для працівників міністерств охорони здоров’я та фахівців галузі охорони здоров’я, залучених до вирішення питань щодо ТБ, ВІЛ, інфекційних захворювань та охорони здоров’я матері і дитини. «Зведену настанову ВООЗ з туберкульозу. Модуль 1: профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу» 2020 р. створено на основі попередніх видань. Основними цілями даної настанови було надання нових даних щодо короткострокових схем профілактичного лікування із застосуванням рифампіцину, отриманих після видання настанови 2018 р., а також пояснення важливості глобального дотримання цих рекомендацій. Нові рекомендації щодо лікування ЛТБІ у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), побутових контактів з особами, хворими на ТБ, та іншими групами ризику замінюють рекомендації, наведені у попередній настанові ВООЗ.

«Зведену настанову ВООЗ з туберкульозу. Модуль 1: профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу» було підготовлено згідно стандартів Комітету з перегляду настанов. Під час оновлення або створення нових рекомендацій та визначення їхньої ефективності ГРН було проаналізовано якість новіших даних щодо переваг та ризиків, достовірність доказових даних, враховано цінності та вподобання, а також аспекти надання справедливих медичних послуг, використання ресурсів, прийнятність та можливість впровадження. ГРН також було розглянуто найбільш достовірні наявні дані для кожної групи ризику, враховуючи можливість прогресування у них захворювання від інфікування до активної форми ТБ та стадії захворювання порівняно із показниками серед загальної популяції. Використаний ГРН принцип, згідно з яким індивідуальна користь переважає ризики, є ключовою рекомендацією при тестуванні на ЛТБІ та ПЛТ. Для виявлення осіб з високим ризиком розвитку активної форми ТБ необхідним є проведення тестування на ЛТБІ. Будь-які додаткові ресурси, необхідні для впровадження рекомендацій, не повинні вважатися перепоною, а навпаки – повинні стимулювати прискорення відповідного фінансування.

Наведені у «Зведеній настанові ВООЗ з туберкульозу. Модуль 1: профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу» 18 рекомендацій охоплюють найважливіші етапи програмного управління профілактичним лікуванням ТБ (ПУПЛТ) та відповідають переліку заходів профілактичної допомоги: ідентифікація групи ризику (ЛЖВ у межах лікування ВІЛ, побутові контакти тощо), виключення захворювання на активну форму ТБ, тестування на ЛТБІ, забезпечення лікуванням, контроль щодо виникнення ускладнень, моніторинг прихильності до лікування та повного завершення курсу лікування (таблиця 1). Більшість рекомендацій настанови 2018 р. залишаються без змін. Оновлені рекомендації настанови 2020 р. головним чином стосуються схеми щоденного прийому рифапентину та ізоніазиду протягом 1 місяця і схеми щоденного прийому рифампіцину протягом 4 місяців, що є альтернативними варіантами ПЛТ за будь-яких умов із дотриманням чітко визначених вимог. Рекомендації щодо профілактичного лікування із застосуванням ізоніазиду у період вагітності та одночасного лікування із застосуванням рифапентину та долутегравіру базуються на результатах останніх досліджень. Деякі рекомендації, впровадження яких раніше було обмежено показниками національного порогу захворюваності на ТБ, обумовленими інтенсивністю передачі ТБ, можливістю виключення активної форми ТБ у межах протитуберкульозної програми та необхідним ресурсозабезпеченням для впровадження нового масштабного проєкту, тепер стосуються будь-якої країни за наявності відповідних умов. У документі зазначено оперативні обмеження, які країни повинні терміново ліквідувати для досягнення глобальних цілей. Невдовзі після публікації нової настанови заплановано видання практичного посібнику з описанням процесу програмного впровадження рекомендацій оновленої настанови. Ці два видання є модульними компонентами нової зведеної настанови та практичних рекомендацій, які об’єднають інші нормативні документи ВООЗ щодо ТБ.

**Таблиця 1. Рекомендації «Зведеної настанови ВООЗ з туберкульозу. Модуль 1: профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу»**[[2]](#footnote-2)

|  |
| --- |
| **1.1. Визначення популяцій для проведення тестування на ЛТБІ та ПЛТ** |
| **ЛЖВ** |
| 1. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні проходити ПЛТ у межах комплексного пакету допомоги з ВІЛ. Лікування також слід надавати особам, що отримують антиретровірусну терапію (АРТ), вагітним жінкам та людям, що раніше проходили лікування ТБ, незалежно від ступеня імуносупресії та навіть за умови недоступності тестування на ЛТБІ. |
| 2. Немовлята 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 стану або згідно національної настанови повинні отримувати ПЛТ. |
| 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 національної настанови слід пропонувати ПЛТ у складі комплексного пакету послуг з профілактики та допомоги при ВІЛ-інфекції незалежно від наявності контакту з особою із ТБ. |
| 4. Усі діти, що живуть з ВІЛ, які успішно пройшли курс лікування ТБ, можуть отримувати ПЛТ. |
| **Побутові контакти (незалежно від ВІЛ-статусу)** |
| 5. У дітей віком до 5 років, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національної настанови, слід проводити ПЛТ навіть в умовах недоступності тестування на ЛТБІ. |
| 6. У дітей віком від 5 років, підлітків та дорослих, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національної настанови, можна проводити ПЛТ. |
| 7. В окремих побутових контактів, що мають високий ризик захворювання на мультирезистентний ТБ (МРТБ), можливим є призначення профілактичного лікування, виходячи з індивідуалізованого оцінювання ризиків та клінічного обстеження. |
| **Інші групи ризику** |
| 8. В осіб, які починають анти-ФНП терапію, знаходяться на діалізі, готуються до трансплантації органів чи гематологічної трансплантації або мають силікоз, слід систематично проводити тестування та лікування ЛТБІ. |
| 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. |
| 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. |
| **1.2. Алгоритми виключення активної форми ТБ** |
| 11. У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, слід провести скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Особи, в яких відсутні симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати маси тіла або нічної пітливості, навряд чи мають активну форму ТБ; їм слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від отримання ними АРТ. |
| 12. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із симптомів – поточний 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. |
| 13. ЛЖВ, що отримують АРТ, може бути запропоновано проведення рентгенографії органів грудної клітки та профілактичне лікування за відсутності в них патології у результатах рентгенографії. |
| 14. Немовлята та діти, що живуть з ВІЛ, які мають низький показник набору маси тіла, лихоманку чи поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку щодо наявності ТБ та інших захворювань, що спричинюють виникнення зазначених симптомів. Якщо захворювання на ТБ виключено після проведення відповідного клінічного оцінювання згідно національної настанови, цим дітям слід запропонувати ПЛТ незалежно від віку. |
| 15. Відсутність будь-яких симптомів ТБ та патології за результатами рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ у побутових контактів з негативним ВІЛ-статусом віком від 5 років та інших груп ризику до проведення профілактичного лікування. |
| **1.3. Тестування для виявлення ЛТБІ** |
| 16. При тестуванні для виявлення ЛТБІ можна використовувати шкірний туберкуліновий тест (ШТТ) або аналіз на вивільнення гамма-інтерферону (IGRA). |
| **1.4. Варіанти ПЛТ** |
| 17. Для лікування ЛТБІ незалежно від ВІЛ-статусу рекомендовано такі варіанти: прийом ізоніазиду щодня протягом 6 або 9 місяців, застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щотижня протягом 3 місяців або призначення схеми «ізоніазид плюс рифампіцин» щодня протягом 3 місяців. Також можливим є призначення альтернативних варіантів: застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щодня протягом 1 місяця або прийом рифампіцину щодня протягом 4 місяців. |
| 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 профілактичне лікування із застосуванням ізоніазиду (ПЛІ) з прийомом щодня принаймні протягом 36 місяців. В умовах з високими показниками передачі ТБ ПЛІ з прийомом щодня протягом 36 місяців слід призначати незалежно від отримання ними АРТ, ступеня імуносупресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності згідно національного протоколу. |

|  |
| --- |
| **Основні зміни, внесені до поточного оновлення настанови***(див. також Додаткову таблицю)** Текст п’яти рекомендацій було відредаговано для обґрунтування необхідності їх застосування незалежно від показників поширеності ТБ або наявності певних умов у країні із додаванням коментарів щодо наслідків їх впровадження в умовах, що відрізняються за ступенем поширеності ТБ та обсягом необхідних ресурсів.
* Рекомендації та супутні міркування щодо призначення ПЛТ у контактів та у групах клінічного і професійного ризику були дещо переформульовані для усунення зайвого акцентування на необхідності їх застосування тільки до осіб з негативним ВІЛ-статусом.
* Три попередні рекомендації щодо систематичного тестування на ЛТБІ і ПЛТ у ЛЖВ та побутових контактів віком до 5 років до початку лікування в умовах з низькими показниками поширеності ТБ тепер представлені як рекомендації до впровадження.
* Одну рекомендацію було оновлено шляхом додавання рифапентину та ізоніазиду із щоденним прийомом протягом одного місяця (1HP) і рифампіцину із щоденним прийом протягом чотирьох місяців (4R) як варіантів ПЛТ у будь-яких умовах.
* Три попередні рекомендації щодо призначення щоденного прийому ізоніазиду протягом шести місяців (6H), щоденного прийому рифампіцину та ізоніазиду протягом трьох місяців (3HR) в осіб віком до 15 років і щотижневого прийому рифапентину та ізоніазиду протягом трьох місяців (3HP) в умовах високої поширеності ТБ більше не є окремими рекомендаціями, оскільки тепер їх поєднано однією рекомендацією, в якій зазначено всі прийнятні варіанти ПЛТ у будь-яких умовах.
* Тривалість щоденного прийому рифампіцину та застосування схеми «рифампіцин плюс ізоніазид» із щоденним прийомом з попередньої рекомендації, що становила 3–4 місяці, було спрощено до 4 і 3 місяців відповідно, що є періодом, на який зазвичай призначають ці схеми лікування.
* Чотири алгоритми настанови 2018 р., які охоплюють ключові аспекти прийняття рішення щодо проведення тестування на ЛТБІ та призначення ПЛТ в осіб, що належать до групи ризику, замінено одним.
* Настанову було оновлено шляхом додавання актуальних посилань та новітніх даних, зокрема щодо використання рифапентину з долутегравіром та призначення профілактичного лікування із застосуванням ізоніазиду у вагітних жінок з позитивним ВІЛ-статусом.
* Прогалини у наукових дослідженнях було переглянуто із врахуванням останніх доказових даних.
 |

# Вступ

**1. Передумови**

ЛТБІ визначають як стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *M. tuberculosis* без клінічних проявів активної форми ТБ[[3]](#footnote-3) *(1)*. Оскільки «золотого стандарту» для виявлення ТБ не існує, глобальні масштаби поширеності ТБ досі не встановлено; проте, за підрахунками, приблизно четверта частина населення світу інфікована *М. tuberculosis* *(2, 3)*. У переважної більшості інфікованих осіб відсутні жодні ознаки чи симптоми захворювання на ТБ, хоча вони мають підвищений ризик розвитку активної форми ТБ. За даними декількох досліджень, протягом останніх десятирічь
в середньому у 5–10% інфікованих осіб розвиватиметься активна форма ТБ протягом усього життя, у більшості з них – протягом перших п’яти років після початкового інфікування *(4, 5)*. Ризик захворювання на активну форму ТБ після інфікування залежить від декількох факторів, найважливішим з яких є ослаблений імунологічний статус *(1)*. Під час першого засідання на вищому рівні Організації Об’єднаних Націй з питань боротьби із ТБ у 2018 р. держави-члени зобов’язалися забезпечити ПЛТ щонайменше у 30 млн осіб протягом 2018–2022 рр.: у 6 млн ЛЖВ, у 4 млн дітей віком до 5 років, які є побутовими контактами осіб з ТБ, та у 20 млн інших побутових контактів *(6)*.

Проведення профілактичного лікування для попередження активної форми ТБ є найважливішим компонентом Стратегії ВООЗ щодо подолання ТБ та заходів щодо боротьби з ТБ *(7–9)*. Ефективність доступного на сьогодні ПЛТ становить від 60 до 90% *(1)*. Водночас потенційні переваги лікування повинні бути ретельно збалансовані з ризиком виникнення ускладнень, пов’язаних із застосуванням лікарських засобів. Масове тестування і лікування ЛТБІ у загального населення є недоцільним, оскільки ці тести недосконалі, отже існує ризик виникнення серйозних і потенційно небезпечних побічних реакцій внаслідок застосування лікарських засобів, що тягне за собою високу вартість і недоведений вплив на здоров’я населення. Користь від ПЛТ здебільшого переважає потенційні ризики в інфікованих осіб, що належать до популяцій, у яких ризик прогресування активної форми захворювання є значно вищим, ніж у загального населення. ПУПЛТ включає комплексний пакет послуг: виявлення і тестування осіб, які найбільше цього потребують, надання ефективного і безпечного лікування таким чином, щоб більшість людей, що лише починають лікування, завершили його без будь-якого ризику або з мінімальним ризиком розвитку ускладнень, а також проведення моніторингу та оцінювання процесу лікування. ПУПЛТ
є частиною збільш широкого комплексу профілактичних заходів, передбачених Розділом 1 та 2 Стратегії щодо подолання ТБ, від скринінгу на активну форму ТБ, боротьбу з інфекцією, профілактику і лікування ВІЛ, інших супутніх захворювань та загрозливих для здоров’я станів до доступу до єдиної системи охорони здоров’я, соціального захисту та подолання бідності.

**2. Обґрунтування**

У настанові ВООЗ щодо ПУПЛТ враховано можливість прогресування ТБ до активної форми у певних групах ризику, загальне епідеміологічне становище та поширеність ТБ, здійсненність впровадження програми втручань, а також ймовірність загального впливу на показники здоров’я населення. Очікується, що наведені рекомендації стануть основою для розробки національних настанов з лікування ЛТБІ, адаптованих до місцевих умов. Незважаючи на те, що у настанові ВООЗ передбачено загальне розширення масштабів лікування ЛТБІ на рівні населення, показники глобального охоплення навіть у пріоритетних цільових групах все ще дуже низькі *(10)*. В оновленій зведеній настанові щодо програмного управління при ЛТБІ, опублікованій ВООЗ у 2018 р., було об’єднано рекомендації
з декількох інших настанов, формулювання яких раніше дещо розрізнялося, для полегшення доступу до новіших стратегій, які все ще актуальні для ЛЖВ *(11)*, дітей віком до 5 років, що є побутовими контактами осіб, хворих на ТБ легень *(12)*, інших контактів хворих на ТБ, а також для груп клінічного ризику *(13–16)*. Крім того, у настанові 2018 р. було оновлено 7 попередніх та сформульовано 7 нових рекомендацій. Після публікації цієї настанови на початку 2018 р. було отримано нові дані, що зумовило необхідність повторного перегляду деяких рекомендацій.

**3. Обсяг оновлення**

У поточному оновленні настанови було розглянуто доказові дані щодо трьох запитань, сформульованих у форматі PICO[[4]](#footnote-4), а саме:

* Чи є безпечним щоденне застосування рифампіцину протягом 4 місяців в осіб будь-якого віку, що мають ризик розвитку активної форми ТБ, порівняно до застосування інших рекомендованих схем лікування? (запитання PICO 6).
* Чи є безпечним щоденне застосування рифампіцину протягом 1 місяця в осіб будь-якого віку, що мають ризик розвитку активної форми ТБ, порівняно до застосування інших рекомендованих схем лікування? (запитання PICO 7).
* Чи є ПЛТ із застосуванням ізоніазиду у вагітних жінок та жінок у післяпологовому періоді безпечним, як інші профілактичні схеми лікування? (запитання PICO 9).

На додаток до наведених нових запитань було переглянуто формулювання деяких попередніх рекомендацій, а також умови їх застосування. Для деяких рекомендацій, наведених у попередніх настановах, використовували різні параметри для впровадження залежно від рівня поширеності ТБ у країні (з використанням порогового значення – 100 випадків ТБ на 100 000 населення країни) здебільшого через побоювання щодо зміни інтенсивності фонової передачі ТБ, а також через наявність програмного потенціалу для надійного виключення активної форми ТБ, належного впровадження новіших схем лікування і догляду за хворими. У 2019 р. при підготовці поточної настанови ГРН було зроблено акцент на цих умовах під час впровадження рекомендації без обмеження умов їх застосування пороговим рівнем захворюваності на ТБ.

При формулюванні та визначенні статусу рекомендацій члени ГРН враховували не тільки факти, що свідчать про ефективність і безпечність певного заходу, а й інші аспекти, важливі як для пацієнта, так і для програми, а саме: цінності та вподобання, переваги та ризики, необхідні ресурси, витрати, рівність при наданні медичних послуг, прийнятність та доцільність. Детальну інформацію щодо цих аспектів наведено у Таблицях доказових даних для прийняття рішень GRADE (*див.* Додаток 3).

**4. Цільова аудиторія**

«Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу. Модуль 1: профілактика. Профілактичне лікування туберкульозу» є комплексною сукупністю рекомендацій щодо ПУПЛТ, призначених для виконавців Стратегії ВООЗ щодо подолання ТБ, а також для країн, які мають намір подолати ТБ *(9)*. Зведена настанова насамперед призначена для використання у національних програмах боротьби з ТБ і ВІЛ, програмах охорони здоров’я матері і дитини або їх еквівалентах у міністерствах охорони здоров’я, а також для інших фахівців галузі охорони здоров’я, які займаються питаннями ТБ, ВІЛ, інфекційних захворювань та охороною здоров’я матері і дитини. Настанова також буде корисною для співробітників міністерств юстиції, виправних служб та інших державних установ, що надають медичні послуги, включаючи заклади позбавлення волі, соціальні та імміграційні служби. Настанова також призначена для лікарів державного або приватного секторів, які працюють у сфері протидії ТБ, ВІЛ, інфекційних захворювань, профілактики, охорони здоров’я дітей, а також у сфері неінфекційних захворювань, зокрема хронічних захворювань нирок та раку. Дана настанова безпосередньо стосується осіб з груп ризику, в яких рекомендовано проведення ПЛТ.

# 1. Рекомендації

## 1.1. Визначення популяцій для тестування на латентну туберкульозну інфекцію та надання профілактичного лікування туберкульозу

В осіб, інфікованих *M. tuberculosis*,ризик прогресування захворювання до активної форми ТБ протягом життя в середньому становить близько
5–10% *(4)*. Особливо високий ризик відзначають у дітей віком до 5 років та осіб з ослабленим імунітетом *(1)*. Оскільки при будь-якому лікуванні існує ризик виникнення ускладнень, а сам процес лікування може потребувати певних витрат, ПЛТ має вибірково охоплювати групи населення, які мають найвищий ризик прогресування захворювання до активної форми ТБ та отримають найбільшу користь від нього. При визначенні груп підвищеного ризику необхідно враховувати епідеміологію та характер передачі ТБ
у країні, щоб оптимізувати лікування для забезпечення надійного захисту. Комплексне особисте клінічне оцінювання із врахуванням переваг та ризиків для людини, яка отримуватиме лікування, має вирішальне значення. У трьох частинах цього розділу описано рекомендації з лікування ЛТБІ у найбільш вразливих групах населення, що мають ризик отримання незадовільних результатів.

**Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ**

|  |
| --- |
| 1. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні проходити ПЛТ 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 *(17)*. 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 *(10)*. Загалом, ймовірність розвитку активної форми ТБ у ЛЖВ приблизно у 20 разів вище, ніж в осіб, не інфікованих ВІЛ.

Рекомендацію щодо проведення ПЛТ в усіх ЛЖВ було вперше опубліковано ВООЗ у 2011 р. *(11)*. За даними систематичного огляду
12 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), у 8 578 ЛЖВ завдяки проведенню профілактичного лікування було знижено показники загального ризику при ТБ на 33% (відносний ризик (ВР): 0,67; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,51; 0,87) *(18)*. В осіб з позитивним результатом ШТТ 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 ШТТ
(ВР: 0,86; 95% ДІ: 0,59; 1,26) та в осіб з невідомим результатом ШТТ
(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 ПЛТ у людей, які отримують АРТ. За останніми даними, показники захворюваності на ТБ є високими серед всіх ЛЖВ, які не отримували ПЛІ, зокрема в осіб з кількістю клітин CD4>350 клітин/мм3 та негативним результатом ШТТ *(19)*. За даними одного подвійного сліпого РКД, в якому взяли участь 1329 ЛЖВ, що отримували АРТ, в осіб, які отримують АРТ та мають негативний результат ШТТ або IGRA, відзначено кращі результати після проведення ПЛІ, ніж в осіб з позитивним результатом ШТТ або IGRA *(20)*.

За даними РКД, у 2056 ЛЖВ відзначено додаткові переваги ПЛТ на фоні АРТ – як зниження рівня захворюваності на ТБ, так і показників загальної смертності *(21, 22)*. Захисний ефект тривав понад 5 років.

ГРН було розглянуто 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 ШТТ, враховуючи, що IGRA також є одним з варіантів тестування (*див.* рекомендацію 16). Профілактичне лікування слід надавати дорослим та підліткам, які живуть з ВІЛ, незалежно від їх імунологічного статусу та отримання ними АРТ за наявності ознак додаткового захисного ефекту від АРТ. За даними систематичного огляду досліджень, проведених до початку АРТ, відзначено важливість надання профілактичного лікування відразу після успішного завершення лікування ТБ у ЛЖВ в країнах із захворюваністю на ТБ>100/100 000 населення *(11, 23)*. Тому рекомендовано надавати ПЛТ пацієнтам з попереднім лікуванням ТБ в анамнезі. Проте не було виявлено даних щодо профілактичного лікування осіб, в яких успішно завершили лікування МРТБ або ТБ з широкою медикаментозною резистентністю. Ефективність проведення повторних курсів профілактичного лікування не визначено; тому у поточній зведеній настанові не зазначено жодної рекомендації з цього питання; дане питання є предметом поточних досліджень (наприклад, WHIP3TB) *(24)*. Проте в умовах високої поширеності ТБ умовно рекомендовано щодня проводити ПЛІ протягом 36 місяців і більше (*див.* рекомендацію 18) *(25)*. Відносний ризик передачі ТБ визначають місцеві органи влади на основі ризику інфікування (наприклад, показників захворюваності на ТБ, виявлення не діагностованого або не до кінця вилікуваного захворювання, щільності населення, факторів навколишнього середовища) та імунної відповіді організму (*див.* Визначення основних термінів) *(26)*.

Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ, мають високий ризик інфікування ТБ, що може мати важкі наслідки як для матері, так і для плоду, підвищуючи ризик смертельного наслідку у матері та немовляти *(27)*. У жінок-ЛЖВ вагітність не повинна бути перешкодою для отримання профілактичного лікування із застосуванням препаратів, які зазвичай призначають для лікування активної форми ТБ, – ізоніазиду та рифампіцину, оскільки їх використання є безпечним у період вагітності (класифікація Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів СШАза категорією вагітності С) *(28, 29)*. У розділі 1.4 наведено позицію ГРН станом на 2019 р. щодо призначення ПЛІ у період вагітності, засновану на доказових даних оновленого огляду.

**Немовлята та діти, що живуть з ВІЛ**

|  |
| --- |
| 2. Немовлята 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 національної настанови повинні отримувати ПЛТ.*Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*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 національної настанови слід пропонувати ПЛТ 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*4. Усі діти, що живуть з ВІЛ, які успішно пройшли курс лікування ТБ, можуть отримувати ПЛТ.*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних* |

***Обґрунтування та доказові дані***

Дані рекомендації вперше було опубліковано ВООЗ у 2011 р. *(11)*. До систематичного огляду, проведеного для попередніх настанов, увійшли два дослідження, проведені у Південній Африці. 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 *(30)*. Проте під час проведення інших РКД не відзначено позитивних результатів профілактичного лікування у немовлят 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 *(31)*. Лише до декількох РКД було включено дітей, які отримували АРТ. За даними одного дослідження, до якого увійшли 167 дітей, що отримували АРТ і ПЛТ, відзначено нижчий рівень захворюваності на ТБ порівняно до осіб, які не отримували профілактичного лікування, проте різниця показників не була статистично значущою (ВР: 0,51; 95% ДІ: 0,15; 1,75) *(32)*. За даними когортного дослідження, відзначено додатковий захисний ефект профілактичного лікування у дітей, які отримують АРТ *(33)*.

Через обмеженість даних щодо переваг з досліджень, проведених відповідно до національних настанов, ГРН було зазначено, що у немовлят віком до 12 місяців, які живуть з ВІЛ, ПЛТ слід надавати тільки тим немовлятам, які раніше контактували з особою із ТБ, і не мають ознак захворювання на ТБ. ГРН наполегливо рекомендовано проведення ПЛТ
у дітей віком до 12 місяців (та 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 1).

ГРН було зазначено, що незважаючи на обмеженість даних про ефективність профілактичного лікування у дітей, які отримують АРТ, ці дані є біологічно вірогідними, враховуючи додаткову ефективність у дорослих ЛЖВ, які проходять АРТ. Тому проведення ПЛТ рекомендовано у дітей, які живуть з ВІЛ, незалежно від отримання ними АРТ.

На сьогодні відсутні доказові дані щодо ефективності профілактичного лікування у дітей, які живуть з ВІЛ, після успішного завершення лікування ТБ. Проте діти, що живуть з ВІЛ та мають ризик повторного інфікування, отримають користь від профілактичного лікування. Тому, спираючись на досвід, ГРН умовно рекомендовано у дітей, які живуть з ВІЛ, успішно пройшли курс лікування ТБ та проживають в умовах з високим рівнем передачі ТБ (за визначенням державних органів влади; *див.* також Визначення основних термінів), проведення курсу ПЛТ. Його можна розпочати відразу після останнього прийому протитуберкульозного препарату або пізніше, відповідно до клінічного висновку.

**Побутові контакти при легеневому ТБ[[5]](#footnote-5)**

|  |
| --- |
| 5. У дітей віком до 5 років, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національної настанови, слід проводити ПЛТ навіть в умовах недоступності тестування на ЛТБІ.*Наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*6. У дітей віком від 5 років, підлітків та дорослих, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національної настанови, можна проводити ПЛТ.*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних* |

***Обґрунтування та доказові дані***

Першу рекомендацію була опубліковано ВООЗ у 2015 р., а другу – у 2018 р. *(13, 16)*. Систематичний огляд, проведений для настанови 2015 р., було оновлено у 2018 р. з акцентом на побутові контакти у країнах із захворюваністю на ТБ>100/10 000 населення (*див.* Додаток 2, PICO 1)
*(13, 14)*. Метою огляду було визначення поширеності ЛТБІ, прогресування активної форми ТБ та кумулятивної поширеності активної форми ТБ серед побутових 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 побутові 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 побутові 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 у дітей віком від 15 років (0,22; 95% ДІ: 0,08; 0,60; за даними трьох досліджень). Всі побутові контакти, незалежно від віку або наявності ЛТБІ, зазнавали значно більшого ризику розвитку активної форми ТБ, ніж загальне населення (таблиця 2).

**Таблиця 2. Об’єднані оцінки ризику розвитку активної форми ТБ
серед побутових контактів, поділених за віком та наявністю ЛТБІ порівняно до загального населення**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вік (роки)** | **Наявність ЛТБІ на вихідному рівні** | **Незалежно від показників ЛТБІна 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) |

Обидві рекомендації можна застосовувати у дітей з негативним та позитивним ВІЛ-статусом. ГРН було виявлено значно вищий ризик розвитку активної форми ТБ у немовлят та дітей віком до 5 років. Крім того, діти молодшого віку зазнають найвищого ризику, оскільки це важке і поширене захворювання може швидко розвиватися, що призводить до високих показників захворюваності та смертності. Тому ГРН надано статус наполегливої рекомендації щодо профілактичного лікування дітей віком до 5 років, які мають побутові контакти, незалежно від ВІЛ-статусу та епідеміологічних показників поширеності ТБ, але тільки після виключення захворювання на активну форму ТБ.

Проведення профілактичного лікування також рекомендовано в осіб інших вікових груп, що мають побутові контакти, із врахуванням результатів клінічного оцінювання стану пацієнта та визначенням співвідношення користь/ризик для окремих осіб, згідно до показників національної та місцевої епідеміології ТБ, приділяючи особливої уваги у випадках триваючої передачі ТБ. В осіб цієї групи бажано отримати підтвердження ЛТБІ
за результатами IGRA або ШТТ (*див.* розділ 1.3). Враховуючи отримані доказові дані від помірної до високої якості, у настанові щодо ЛТБІ 2015 р. наполегливо рекомендовано проводити систематичне тестування на ЛТБІ та ПЛТ у контактних осіб незалежно від віку у країнах з показником захворюваності на ТБ нижче 100/100 000 населення *(13)*. 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 медичний працівник повинен 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 ризиків від лікування і виключити захворювання на активну форму ТБ до початку лікування.

**Контакти пацієнтів з МРТБ**

|  |
| --- |
| 7. В окремих побутових контактів, що мають високий ризик захворювання на МРТБ, можливим є призначення профілактичного лікування, виходячи з індивідуалізованого оцінювання ризиків та клінічного обстеження.*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних* |

***Обґрунтування та доказові дані***

Дану рекомендацію додали при оновленні настанови у 2018 р. Перед цим було оновлено систематичний огляд щодо ефективності профілактичного лікування контактів людей з МРТБ, проведений для настанови з ЛТБІ 2015 р. *(14)*.

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 МРТБ, та осіб, що його не отримували (*див.* Додаток 2, PICO 10). 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 ПЛТ 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 *(34)*, тоді як в іншому дослідженні повідомляли про одну людину з активною формою ТБ, спричиненого лікарсько-чутливим штамом, який відрізнявся від ймовірного джерела інфікування *(35)*. Інші два дослідження стосувалися ефективності профілактичного лікування *(36, 37)*. 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 МРТБ (співвідношення шансів (СШ): 0,02; 95% ДІ: 0,00; 0,39) *(36)*. В іншому дослідженні було відзначено підтверджений або ймовірний розвиток ТБ у 2 (4,9%) з 41 дитини, що отримували спеціалізоване профілактичне лікування, та у 13 (20,3%) з 64 дітей, що не отримували належного профілактичного лікування (СШ: 0,2; 95% ДІ: 0,04; 0,94) *(37)*.

Загалом, більшість випадків ТБ пов’язані з чутливими до рифампіцину штамами, проте нещодавно проведене моделювання дозволяє припустити можливість збільшення в майбутньому кількості випадків МРТБ *(38)*. ГРН дійшла висновку, що потенційна користь від цілеспрямованого профілактичного лікування контактів осіб з МРТБ, визначена при проведенні індивідуального оцінювання співвідношення користь/ризик, переважає ризики, 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, включаючи інтенсивність впливу, виявлення джерела захворювання, отримання достовірної інформації щодо наявності медикаментозної резистентності у джерела інфікування та врахування виникнення можливих ускладнень внаслідок застосування лікарських засобів. Лікування слід надавати тільки побутовим контактам
з високим ризиком захворюваності (наприклад, дітям, особам, які проходять імуносупресивну терапію, ЛЖВ), які найбільше потребуються профілактичного лікування МРТБ. Рекомендація також може охоплювати осіб з негативним ВІЛ-статусом. Тестування для підтвердження ЛТБІ зазвичай проводять до початку лікування.

**Інші групи ризику**

|  |
| --- |
| 8. В осіб, які починають анти-ФНП терапію, знаходяться на діалізі, готуються до трансплантації органів чи гематологічної трансплантації або мають силікоз, слід систематично проводити тестування та лікування ЛТБІ.*Наполеглива рекомендація, якість доказових даних від низької до дуже низької* 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* 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. *(13)*. 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 *(13, 14)*. В осіб з наступних 15 груп ризику було виявлено дані щодо зростання поширеності ЛТБІ, підвищення ризику переходу від ЛТБІ до активної форми ТБ та зростання показників 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 протитуберкульозне лікування; люди, що споживають наркотичні засоби; ув’язнені; бездомні; пацієнти, що готуються до трансплантації органів або гематологічної трансплантації; хворі на силікоз; хворі на цукровий діабет; особи, що надмірно споживають алкоголь; курці та особи з недостатньою масою тіла. Також було відзначено підвищений ризик прогресування 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 протитуберкульозне лікування, пацієнти, що перебувають на діалізі, пацієнти, які готуються до трансплантації органів або гематологічної трансплантації, 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 ПЛТ для зниження ризику прогресування захворювання зазвичай переважає потенційні ризики 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 ПЛТ не завжди переважає ризик, якого зазнають медичні працівники та студенти, іммігранти з країн із високим рівнем поширеності ТБ, ув’язнені, бездомні та особи, які споживають наркотичні засоби. Проте ГРН було відзначено, що при більш низькому 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, рівності під час надання медичних послуг та загальних пріоритетів галузі охорони здоров’я при ухваленні рішення щодо систематичного тестування на ЛТБІ та надання ПЛТ у цих групах населення. Найбільші переваги від впровадження цієї рекомендації отримають нещодавно інфіковані на ТБ особи, про що свідчитиме зміна результатів IGRA або ШТТ з негативного до позитивного статусу (*див.* розділ 1.3). 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 підвищення 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 було відзначено недостатню кількість даних клінічних досліджень щодо переваг та ризиків при проведенні систематичного тестування на ЛТБІ та надання ПЛТ.

ГРН дійшла висновку, що впровадження лише систематичного планового тестування і лікування у цих осіб не може гарантувати перевагу над потенційними ризиками 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 працівників первинної медико-санітарної служби (зокрема студентів), в ув’язнених (зокрема тюремного персоналу), в іммігрантів з районів із більш високим рівнем поширеності ТБ, ніж у приймаючій країні[[6]](#footnote-6), у бездомних та осіб, що споживають наркотичні засоби, які потребують догляду для збереження ефекту від лікування та попередження повторного інфікування. ПЛТ слід належним чином поєднувати з іншими профілактичними заходами програми, спрямованими на виявлення випадків активної форми ТБ, проведення інфекційного контролю та надання своєчасного лікування при активній формі ТБ *(26)*.

***Впровадження рекомендацій***

Національні органи з боротьби із ТБ та ВІЛ, а також інші зацікавлені сторони, у нормативній базі та документах щодо планування повинні чітко визначити групи населення, що потребують пріоритетного підходу ПУПЛТ. 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 засідання високого рівня ООН у 2018 р. держави-члени головної уваги приділили побутовим контактам та ЛЖВ *(6)*. ГРН наголошує, що для визначення співвідношення користь/ризик 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 надання АРТ у ЛЖВ під час ПЛТ, тому необхідним є забезпечення загального доступу до АРТ відповідно до стратегії ВООЗ *(39)*.

ПЛТ у ЛЖВ має бути основним компонентом комплексного пакету допомоги при ВІЛ, надання якої повинні забезпечити національні програми боротьби з ВІЛ/СНІДу та надавачі послуг із лікування та догляду при ВІЛ *(39, 40)*. Надання послуг із догляду повинно бути узгоджено зі службами галузі охорони здоров’я, відповідальними за боротьбу з ТБ. Ці послуги слід розглядати як складову комплексних заходів. Також слід враховувати, що деякі побутові контакти та інші особи, які мають право на ПЛТ (наприклад, особи на діалізі, ув’язнені), можуть мати позитивний ВІЛ-статус і тому потребуватимуть особливої уваги для зведення до мінімуму ймовірності розвитку активної форми ТБ.

Перед початком ПЛТ бажано підтвердити наявність ЛТБІ за допомогою тестування IGRA або ШТТ, а також провести рентгенографію грудної клітки для виключення активної форми ТБ. У випадках неможливості проведення тестування перед початком ПЛТ не слід відмовляти у такому лікуванні, якщо у людини була виключена наявність активного захворювання лише за клінічними ознаками (*див.* розділ 1.2).

Під час планування програми на додаток до інших заходів слід враховувати можливість надання профілактичного лікування при МРТБ. Додавання компоненту щодо МРТБ у межах ПУПЛТ потребує наявності всіх необхідних ресурсів, зокрема для виключення активної форми ТБ, проведення якісного тестування щодо медикаментозної чутливості (за умови наявності передбачуваного джерела), постачання необхідних лікарських засобів та проведення ретельного моніторингу для виявлення ускладнень і активної форми захворювання. Варіант профілактичного лікування при МРТБ розглянуто далі у розділі 1.4.

З виявленням осіб для тестування на ЛТБІ та проведенням ПЛТ пов’язані певні етичні аспекти *(41, 42)*. По-перше, ЛТБІ – це безсимптомний та неінфекційний стан. Це відрізняє етичні зобов’язання від таких за наявності активної форми ТБ. Наприклад, відсутність негайного ризику передачі робить неетичним обмеження пересування хворих на ТБ, які відмовляються від лікування. Недостатня кількість доказових даних на користь проведення систематичного тестування і лікування у певних групах населення (наприклад, в осіб з цукровим діабетом або недостатньою масою тіла) не повинна призводити до відмови у наданні профілактичного лікування особам із захворюваннями, що мають підвищений ризик прогресування. По-друге, відсутність тестів для визначення індивідуального ризику розвитку активної форми ТБ може супроводжуватись виникненням певних комунікативних проблем. Отримання поінформованої згоди потребує ефективної адекватної комунікації з кожною людиною для обговорення невизначеності у результатах поточних тестів на ЛТБІ, ризиків прогресування активної форми ТБ, особистих варіантів лікування та очікуваного захисного ефекту від терапії порівняно до ризику виникнення ускладнень. 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 ПЛТ – 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 ПЛТ має супроводжуватись неухильним дотриманням прав людини і етичних норм *(43)*. Стратегія надання цих послуг повинна бути оцінена безпосередніми споживачами з етичного боку, а погляди та досвід осіб з інфікованих популяцій, зібрані після впровадження, мають бути враховані для попередження можливих неочікуваних наслідків та забезпечення актуальності доказової бази *(44)*. 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 *(42)*.

## 1.2. Виключення активної форми туберкульозу

Проведення профілактичного лікування у хворого на активну форму ТБ може затримати лікування захворювання та призвести до виникнення медикаментозної резистентності. Виключення активної форми ТБ до початку ПЛТ є одним з найважливіших етапів у лікуванні ЛТБІ. У цьому розділі розглянуто підходи до виключення активної форми ТБ та діагностики ЛТБІ в осіб, що зазнають найбільшого ризику інфікування, відповідно до ключових аспектів під час прийняття рішення, а саме: встановлення ВІЛ-статусу, визначення симптомів, побутових контактів, інших факторів ризику, віку, отримання результатів тестування на ЛТБІ та виявлення відхилень за результатами рентгенографії грудної клітки (*див.* рисунок 1). Також коротко обговорено доказові дані та рекомендації, покладені до основи цих етапів діагностики.

**ЛЖВ**

|  |
| --- |
| 11. У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, слід провести скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Особи, в яких відсутні симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати маси тіла або нічної пітливості, навряд чи мають активну форму ТБ; їм слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від отримання ними АРТ.*Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*12. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із симптомів – поточний 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*13. ЛЖВ, що отримують АРТ, може бути запропоновано проведення рентгенографії органів грудної клітки та профілактичне лікування за відсутності в них патології у результатах рентгенографії.*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних*14. Немовлята та діти, що живуть з ВІЛ, які мають низький показник набору маси тіла[[7]](#footnote-7), лихоманку чи поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку щодо наявності ТБ та інших захворювань, що спричинюють виникнення зазначених симптомів. Якщо захворювання на ТБ виключено після проведення відповідного клінічного оцінювання згідно національної настанови, цим дітям слід запропонувати ПЛТ 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. *(13, 16)*. Третю рекомендацію щодо проведення рентгенографії органів грудної клітки вперше було опубліковано у 2018 р., що стало оновлення позиції, викладеної у настанові 2011 р. *(11)*. 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 симптомів поточного кашлю, втрати маси тіла, нічної пітливості та лихоманки *(45)*. 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
(*див.* Додаток 2, PICO 2 і 3; посилання *(46)*, таблиця 2). 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 *(47, 48)*. Порівняно до використання лише симптоматичного скринінгу, було відзначено вищі показники загальної чутливості (84,6%; 95% ДІ: 69,7; 92,9), проте нижчі показники специфічності (29,8%; 95% ДІ: 26,3; 33,6).

В усіх дослідженнях середня поширеність ТБ у ЛЖВ, які отримували АРТ, становила 1,5% (міжквартильний діапазон: 0,6–3,5%). При поширеності ТБ в 1% негативний прогноз при застосуванні симптоматичного скринінгу становив 99,3%; додавання результатів рентгенограми грудної клітки
з ознаками патології підвищувало негативний прогноз на 0,2%. Під час проведення огляду досліджень не було виявлено жодних даних щодо додавання рентгенографії грудної клітки до симптоматичного скринінгу
у вагітних жінок.

Під час проведення огляду доказових даних для настанови 2011 р. було виявлено обмежену кількість даних щодо скринінгу у немовлят та дітей *(11)*. 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, поточного 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 *(49)*. 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 ПЛТ бажано підтвердити наявність ЛТБІ за результатами IGRA або ШТТ. Було відзначено потенційні переваги врахування результатів рентгенографії органів грудної клітки з ознаками патології на додачу
до скринінгу за цим алгоритмом, проте покращення якості діагностики було незначним. Крім того, широке використання рентгенографії органів грудної клітки під час скринінгу підвищить ризик отримання хибно-позитивних результатів, що потребуватиме проведення додаткових досліджень для виявлення ТБ та інших захворювань. Тому ГРН наголосила, що рентгенографію органів грудної клітки можна використовувати як додаткове дослідження тільки у випадку, якщо це не стане перешкодою для надання профілактичного лікування у ЛЖВ. Проведення цього дослідження не повинно бути вимогою для початку ПЛТ. Хоча не було виявлено жодного дослідження щодо додаткової ролі рентгенографії органів грудної клітки при діагностиці вагітних жінок, ГРН було зазначено, що проведення рентгенографії у вагітні жінок-ЛЖВ також може бути корисним за умови винайдення передової технології щодо запобігання шкідливого радіаційного опромінення для плоду *(50)*.

Немовлята та діти, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на ТБ в межах пакету стандартної медичної допомоги незалежно від того, чи отримують вони ПЛТ 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 ризиків 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 здійснюють догляд, 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 було зазначено, 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 ПЛТ незалежно від їх віку. Проте діти віком до 12 місяців повинні отримувати ПЛТ тільки у випадку наявності в анамнезі контакту
з хворим на ТБ та виключення активної форми ТБ відповідно до національної настанови. Рекомендації щодо подальшого тестування на ТБ у ЛЖВ, що мають супутні клінічні ознаки, наведено в інших джерелах *(39)*.

**Побутові контакти пацієнтів з активною формою ТБ:**

**немовлята та діти віком до 5 років[[8]](#footnote-8)**

***Обґрунтування та доказові дані***

У 2012 р. було проведено систематичний огляд для визначення чутливості та специфічності різних комбінацій одного або декількох симптомів та/або рентгенографії органів грудної клітки для скринінгу на бактеріологічно підтверджену активну форму ТБ легень в осіб з негативним та невідомим ВІЛ-статусом[[9]](#footnote-9) *(51)*. 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 *(52)*. У цьому дослідженні не обговорювали значення симптомів для виключення ТБ, проте проведення скринінгу на основі симптомів було визнано безпечною і здійсненною стратегією управління контактами у дітей навіть в умовах обмежених ресурсів *(53, 54)*. За даними моделювання в умовах високих показників поширеності ТБ, надання профілактичного лікування без тестування на ЛТБІ є економічно ефективним у дітей віком до 5 років *(55)*. Див. також Розділ 1.1 для отримання більш докладної інформації щодо рекомендацій з тестування та лікування ЛТБІ в цій групі ризику.

**Побутові контакти пацієнтів з активною формою ТБ:**

**особи віком від 5 років та інші групи ризику**

|  |
| --- |
| 15. Відсутність будь-яких симптомів ТБ та патології за результатами рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ у побутових контактів з негативним ВІЛ-статусом віком від 5 років та інших груп ризику до проведення профілактичного лікування.*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних* |

***Обґрунтування та доказові дані***

Цю умовну рекомендацію, засновану на доказових даних дуже низької якості, було опубліковано у настанові 2018 р. *(16)*. Підґрунтям наведеної рекомендації були дані систематичного огляду, проведеного для настанови 2015 р., в якому було визначено чутливість та специфічність скринінгу на основі симптомів та/або рентгенографії органів грудної клітки для виключення активної форми ТБ в осіб з негативним та невизначеним ВІЛ-статусом (*див.* Додаток 2, PICO 3) *(51)*. 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) кашель будь-якої етіології; 3) кашель протягом 2–3 тижнів; 4) патологія у результатах рентгенографії грудної клітки, що свідчить про наявність ТБ; 5) будь-яка патологія
у результатах рентгенографії грудної клітки; 6) комбінація патології
у результатах рентгенографії грудної клітки та будь-якого симптому ТБ. При проведенні моделювання було припущено, що наявність будь-якої патології
у результатах рентгенографії грудної клітки у поєднанні з будь-якими симптомами, що вказують на 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 негативного прогнозу (100%) для виключення ТБ. При підготовці настанови 2018 р. цей огляд був оновлено
з акцентом на побутових контактах віком ≥5 років пацієнтів з ТБ легень
у країнах з високим рівнем поширеності ТБ *(56)*. За даними семи досліджень, в яких оцінювали точність «патології у результатах рентгенографії грудної клітки», сукупна чутливість становила 94,1% (95% ДI: 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 помилково класифікують 54 хворих на ТБ, які не матимуть активної форми ТБ, і їм буде запропоновано ПЛТ. Використання будь-яких результатів рентгенографії грудної клітки, що свідчать про патологію, навпаки призведе до того, що
12 хворим на ТБ буде запропоновано ПЛТ. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-яких результатів рентгенографії грудної клітки, що свідчать про патологію, не призведе до помилкового призначення ПЛТ
у жодного пацієнта з активною формою ТБ. В умовах поширеності ТБ у 2% при використанні для скринінгу лише будь-яких симптомів ТБ знадобиться обстеження 16 додаткових пацієнтів, які не є хворими на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ, тоді як при використанні будь-яких результатів рентгенографії органів грудної клітки, що свідчать про патологію, знадобиться обстеження 7 додаткових пацієнтів, які не є хворими на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-яких результатів рентгенографії органів грудної клітки, що свідчать про патологію, призведе до підвищення кількості осіб, які потребуватимуть обстеження на ТБ, до 15 додаткових пацієнтів, які не є хворими на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ.

На підсумок слід зазначити, що алгоритм скринінгу, в якому використовують будь-які симптоми ТБ та будь-які результати рентгенографії органів грудної клітки, що свідчать про патологію, ймовірніше забезпечить високу чутливість. Це означає, що відсутність будь-яких симптомів ТБ та патології у результатах рентгенографії органів грудної клітки можна використовувати для виключення активної форми легеневого ТБ до початку ПЛТ в осіб, що є побутовими контактами.

ГРН було виявлено недоліки у нових даних та узгоджено продовження використання наявних симптоматичних алгоритмів для немовлят і дітей, що є побутовими контактами осіб, хворих на ТБ. ГРН знову наголосила, що
у національних настановах має бути зазначено, проведення яких саме досліджень є необхідним для виключення активної форми ТБ. Було зазначено, що скринінг контактів дитячого віку може включати тестування на ЛТБІ та рентгенографію органів грудної клітки, хоча відсутність таких досліджень не повинно бути перешкодою ані для діагностики активної форми ТБ, ані для надання ПЛТ. За відсутності результатів цих досліджень лише клінічного оцінювання буде достатньо для прийняття рішення щодо початку ПЛТ, особливо у побутових контактів осіб віком від 5 років
з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень.

ГРН дійшла висновку, що питання затвердження складу скринінгу – лише з симптоматичного алгоритму або з додаванням рентгенографії органів грудної клітки – мають вирішувати керівники програм, а сам скринінг повинен бути прийнятним для осіб, які проходять дослідження. Отримання результатів рентгенографії органів грудної клітки може підвищити впевненість медичних працівників у виключенні активної форми ТБ та зменшити ризик помилкового надання ПЛТ.

***Впровадження рекомендацій***

На рисунку 1 наведено алгоритм тестування і лікування ЛТБІ окремо для ЛЖВ, побутових контактів або інших осіб, що мають ризик виникнення ЛТБІ.

Застосування чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у ЛЖВ рекомендовано при кожному відвідуванні медичного закладу або контактуванні з медичним працівником для забезпечення раннього виявлення активної форми ТБ. Слід враховувати й інші клінічні ознаки (наприклад, недостатній набір маси тіла у вагітних жінок). Інші захворювання, про наявність яких може свідчити будь-який з чотирьох симптомів, повинні бути досліджені відповідно до національної настанови
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 ПЛТ. Це забезпечить найвищі показники чутливості алгоритму симптоматичного скринінгу, проте вірогідність негативного прогнозу буде високою за більшості випадків. Додавання до алгоритму симптоматичного скринінгу результатів рентгенограми органів грудної клітки з ознаками патології підвищить вимоги до матеріально-технічного забезпечення та інфраструктури, витрати для окремих осіб та медичних служб, а також потребуватиме наявності кваліфікованого персоналу. Оптимальну частоту проведення рентгенографії органів грудної клітки під час регулярного скринінгу у ЛЖВ щодо наявності ТБ не визначено. Проведення рентгенографії органів грудної клітки на додаток до симптоматичного скринінгу під час кожного відвідування є значним тягарем для пацієнта та системи охорони здоров’я. Місцеві органи влади повинні визначати протокол та періодичність його призначення з урахуванням місцевої епідеміології, інфраструктури та ресурсів системи охорони здоров’я. Для інтерпретації результатів рентгенограми органів грудної клітки необхідною є наявність радіологів або інших працівників галузі охорони здоров’я, що мають належну кваліфікацію.

ГРН зазначила, що наявність результатів рентгенограми органів грудної клітки не повинна бути обов’язковою умовою або перешкодою для початку ПЛТ у ЛЖВ через потребу у додаткових ресурсах, враховуючи незначні переваги з огляду на негативну прогностичну цінність. І навпаки,
у ЛЖВ з низькою кількістю клітин CD4 можливою є наявність активної форми ТБ, незважаючи на результати рентгенографії органів грудної клітки без ознак патології. У ЛЖВ, що мають будь-який з чотирьох симптомів або патологію у результатах рентгенографії органів грудної клітки, можливою
є наявність активної форми ТБ, тому у них слід провести дослідження щодо виявлення ТБ та інших захворювань. Для початкового діагностичного тестування слід використовувати Xpert®MTB/RIF.

Не слід відкладати профілактичне лікування в особи з відсутністю симптомів ТБ, але наявністю ризику інфікування, якщо проведення тестування на ЛТБІ та/або рентгенограми грудної клітки є неможливим. Деякі люди можуть мати подвійний ризик (наприклад, ЛЖВ, які також контактують з хворими на ТБ), що необхідно враховувати при відборі пацієнтів, як наведено на рисунку 1.

Вкрай важливим є забезпечення належного подальшого спостереження і виявлення ознак ТБ та інших захворювань у побутових контактів, що мають патологію у результатах рентгенографії органів грудної клітки або симптоми ТБ. Дослідження слід проводити відповідно до національних настанов із дотриманням належної клінічної практики. Особи, в яких не виявлено ознак активної форми ТБ, повинні пройти профілактичне лікування. Хоча проведення тестування на ЛТБІ не є вимогою для початку ПЛТ, воно може бути проведено, за умови доступності, в межах скринінгу (*див.* розділ 1.3). Наявність у попередньому анамнезі ТБ або ПЛТ не повинна бути протипоказанням для ПЛТ у разі виявлення контакту після виключення повторного інфікування. Такі особи, зокрема пацієнти з фіброзним ураженням у результатах рентгенографії, можуть мати підвищений ризик прогресування захворювання *(57, 58)*. Вибір ПЛТ 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 1.4).



**Рисунок 1. Алгоритм тестування на ЛТБІ та призначення ПЛТ в осіб з груп ризику**

**Примітка.** РОГК:рентгенографія органів грудної клітки.

1Вікова група до 10 років, ознаки поточного кашлю, лихоманки, наявність в анамнезі контакту із хворим на ТБ, втрата маси тіла, підтверджена втрата маси тіла (>5%) з моменту останнього відвідування, вирівняння кривої зростання або недостатня маса тіла за віковими ознаками (<–2 за шкалою Z). Немовлята з ВІЛ віком до одного року за відсутності симптомів повинні отримувати лікування ЛТБІ лише у випадку, якщо вони є побутовими контактами хворих на ТБ. Можливим є використання ШТТ або IGRA для виявлення ЛЖВ, які отримають найбільшу користь від профілактичного лікування. Можливим є проведення рентгенографії органів грудної клітки у ЛЖВ, які проходять АРТ, до початку лікування ЛТБІ.

2Кашель будь-якої етіології, 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.

3Включаючи силікоз, діаліз, анти-ФНП терапію, підготовку до трансплантації чи інші фактори ризики, зазначені у національній настанові.

4Включаючи гострий або хронічний гепатит; периферичну нейропатію (якщо застосовують ізоніазид); регулярне та надмірне 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.

6Рентгенографію органів грудної клітки, можливо, було проведено раніше у складі розширеного обстеження щодо наявності ТБ.

## 1.3. Тестування для виявлення латентної туберкульозної інфекції

Проведення тестування на ЛТБІ підвищує впевненість у тому, що пацієнти, які потребують лікування, отримають від нього користь. Проте не існує стандартного тесту для діагностики ЛТБІ. Обидва наявні на сьогодні тести – ШТТ та IGRA – є непрямими і потребують компетентного визначення показників імунної реакції для виявлення осіб, інфікованих ТБ. 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.

|  |
| --- |
| 16. При тестуванні для виявлення ЛТБІ можна використовувати ШТТ або IGRA.*Наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних* |

***Обґрунтування та доказові дані***

Наведену рекомендацію вперше були опубліковано у настанові ВООЗ 2018 р. *(16)*. Було проведено оновлення попереднього систематичного огляду з метою порівняння прогностичних показників використання тестів IGRA та ШТТ для виявлення випадків активної форми ТБ у країнах із показником захворюваності на ТБ>100/10 000 населення *(59)*. До цього огляду увійшли лише дані тих досліджень, в яких порівнювали ШТТ з IGRA при застосуванні у визначеній популяції (прямі порівняльні дослідження). Було визначено показники ризику щодо ТБ у людей з позитивними та негативними результатами ШТТ та IGRA (*див.* Додаток 2, огляд доказових даних GRADE щодо PICO 4).

Було виявлено 5 проспективних когортних досліджень за участі 7 769 осіб; 4 з них було виявлено нещодавно. Три дослідження було проведено
у Південній Африці, два – в Індії *(20, 60–63)*. До досліджень було включено ЛЖВ, вагітних жінок, підлітків, медичних працівників та осіб, що є побутовими контактами. Показник співвідношення ризиків для ШТТ становив 1,49 (95% ДІ: 0,79; 2,80), а для IGRA – 2,03 (95% ДІ: 1,18; 3,50). Незважаючи на отримання дещо вищих показників при застосуванні IGRA, ніж ШТТ, показники 95% ДІ при оцінюванні ШТТ та IGRA частково збігалися і були неточними. Крім того, було отримано недостатню кількість доказових даних щодо прогностичної доцільності застосування тестів
у конкретних популяціях, що входять до групи ризику.

Розглянуті доказові дані та рекомендації стосувалися тільки використання двох наявних у продажу тестів IGRA (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube та T-SPOT®.TB). ГРН дійшла висновку, що при порівнянні застосування ШТТ та IGRA у визначеній групі населення не виявлено достатньої кількості доказових даних для надання переваги використанню певного тесту для прогнозу прогресування активної форми ТБ. Проведення ШТТ може потребувати значно меншого обсягу ресурсів, ніж IGRA, а його використання може бути більш звичним для практичних спеціалістів в умовах обмежених ресурсів; проте періодично виникає глобальний дефіцит ШТТ, що обмежує перспективи його застосування у ПУПЛТ.

ГРН також зазначила, що рівність доступу до послуг може впливати на вибір використовуваного тесту. Вподобання осіб, що проходять тестування, і можливості програм боротьби з ТБ залежать від декількох факторів, а саме – потреби у належному обладнанні лабораторії (наприклад, для проведення IGRA), 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 ШТТ слід терміново вирішувати, і закликає до розширення інвестування для дослідження нових варіантів ШТТ, 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 осіб з ослабленим імунітетом, зокрема у ЛЖВ з низькими показниками кількості клітин CD4. ГРН наголошує на необхідності проведення тестування для визначення недавнього переходу від негативного до позитивного статусу захворювання, особливо у контактів осіб з ТБ легень, що є доцільним для проведення ПЛТ. 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 IGRA, ніж ШТТ *(64)*. Таким чином, для інтерпретації результатів серійних тестувань на ЛТБІ необхідно враховувати дані клінічного оцінювання.

Хоча дані деяких досліджень свідчать про інше *(19, 20)*, ГРН дотримується визначеної раніше позиції, що ЛЖВ з позитивним результатом тесту на ЛТБІ отримують більше користі від ПЛТ, ніж ЛЖВ з негативним результатом цього тестування *(11, 16)*. За умови доступності, можливим
є проведення цього тесту для виявлення осіб з ЛТБІ. Проте, враховуючи доказові дані, ГРН наголошує, що тестування за допомогою ШТТ або IGRA для виявлення ЛТБІ не повинно бути обов’язковою умовою для початку ПЛТ у ЛЖВ та побутових 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 профілактичного лікування значною мірою переважає ризики. За умови отримання негативного результату тестування на ЛТБІ в осіб цих двох груп, а також в осіб з негативним ВІЛ-статусом,
що є побутовими контактами немовлят, необхідним є проведення індивідуального визначення співвідношення переваг та ризиків від ПЛТ.

***Впровадження рекомендацій***

Для виявлення осіб з найбільшим ризиком розвитку активної форми ТБ необхідним є проведення тестування на ЛТБІ. Проте це не стосується ЛЖВ та побутових контактів віком до 5 років. У побутових 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 ПЛТ 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 IGRA та ШТТ головним чином впливає їх точність. Бацила Кальметта–Герена (БЦЖ) відіграє вирішальну роль у зниженні специфічності ШТТ. Проте ГРН зазначено, що вплив вакцинації БЦЖ на показники специфічності ШТТ 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, відзначають варіативний обмежений вплив на результати ШТТ *(65)*. Тому ГРН погодилась, що раніше проведена вакцинація БЦЖ лише незначною мірою впливає на інтерпретацію результатів ШТТ в осіб дорослого віку; отже, наявність щеплення БЦЖ
не повинна бути визначальним фактором при виборі тесту.

Порівняно до ШТТ, проведення тестів IGRA потребує більших фінансових витрат та наявності відповідних лабораторій. При виборі тесту слід враховувати експлуатаційні труднощі. Наприклад, IGRA 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; він має нижчі показники чутливості у дітей віком до 2 років та в осіб з позитивним ВІЛ-статусом. Проте проведення тесту IGRA потребує лише одного відвідування (хоча, можливо, знадобиться повторне відвідування для отримання результату). ШТТ потребує менших витрат, його можна зробити у польових умовах, але він має вимоги до «холодового ланцюга» та потребує двох відвідувань лікаря для проведення внутрішньо-шкіряної ін’єкції, зчитування та інтерпретації результатів. Ще однією практичною перевагою IGRA перед ШТТ є його несприйнятливість до «підсилювачів відповіді», тобто він не потребує двоетапного підходу, необхідного у випадках, коли реакція на ШТТ слабшає з моменту інфікування.

Ані ШТТ, ані IGRA не слід використовувати для діагностики при підозрі щодо наявності активної форми ТБ.

## 1.4. Варіанти профілактичного лікування туберкульозу

Профілактичне лікування ТБ, спричиненого штамами, що ймовірно є чутливими до лікарських засобів, можна розділити на два типи: монотерапія із застосуванням ізоніазиду протягом принаймні 6 місяців (або ПЛІ) та лікування за схемами, до складу яких входить рифаміцин (рифампіцин або рифапентин). ПЛІ є найбільш поширеною формою ПЛТ, проте застосування короткострокової схеми лікування із застосуванням рифаміцину має очевидні переваги. Профілактичне лікування МРТБ 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.

|  |
| --- |
| 17. Для лікування ЛТБІ незалежно від ВІЛ-статусу рекомендовано такі варіанти: прийом ізоніазиду щодня протягом 6 або 9 місяців, застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щотижня протягом 3 місяців або призначення схеми «ізоніазид плюс рифампіцин» щодня протягом 3 місяців *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*. Також можливим є призначення альтернативних варіантів: застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щодня протягом 1 місяця або прийом рифампіцину щодня протягом 4 місяців *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*.18. В умовах високого рівня передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які мають невизначений або позитивний результат тестування щодо наявності ЛТБІ і навряд чи мають активну форму ТБ, повинні отримати ПЛІ з прийомом щодня принаймні протягом 36 місяців. В умовах з високими показниками передачі ТБ ПЛІ з прийомом щодня протягом 36 місяців слід призначати незалежно від отримання ними АРТ, ступеня імуносупресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності згідно національного протоколу.*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних* |

**Схеми лікування із застосуванням ізоніазиду та рифаміцину**

Обидві рекомендації вже було включено до настанови ВООЗ 2015 р. *(13, 25)*. У попередніх настановах ВООЗ було надано наполегливого статусу рекомендації щодо альтернативного ПЛТ за схемою 6H, заснованого на доказових даних низької або високої якості *(12, 13, 16)*. У 2019 р. ГРН було внесено зміни до формулювання цієї рекомендації через додавання двох нових умовних рекомендацій щодо застосування 1HP та 4R в усіх умовах.
Ці нові рекомендації засновані, відповідно, на доказових даних низької або помірної якості. Крім того, замість попередньої тривалості лікування протягом 3–4 місяців ВООЗ було рекомендовано тривалість 3 місяці для 3HR та 4 місяці – для 4R, що відображає звичайну тривалість лікування при використанні цих схем. Три попередні рекомендації щодо схем лікування 6H, 3HR в осіб віком до 15 років та 3HP в умовах високого рівня поширеності ТБ, які було окремо наведено у попередній настанові, зараз представлено
як альтернативні варіанти ПЛТ. Таким чином, після перегляду рекомендацій стало можливим застосування усіх варіантів ПЛТ 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 *(18, 66, 67)*. За результатами систематичного огляду РКД за участі ЛЖВ, відзначено, що застосування ПЛІ знижує на 33% загальний ризик захворюваності на ТБ (ВР: 0,67; 95% ДІ: 0,51; 0,87), а ефективність профілактичного лікування в осіб з позитивним результатом ШТТ сягає 64% (ВР: 0,36; 95% ДІ: 0,22; 0,61) *(18)*. 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 (СШ: 0,65; 95% ДІ: 0,50; 0,83) *(68)*. Контрольованих клінічних досліджень із порівнянням щоденної монотерапії із застосуванням ізоніазиду протягом 9 місяців (9Н) та 6Н не було виявлено. 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 *(69)*. Тому схему 9H залишили
у рекомендованих варіантах ПЛТ як альтернативу призначенню схеми 6H.

Щодо другої рекомендації, було проведено систематичний огляд та метааналіз трьох РКД у ЛЖВ в умовах високої поширеності та передачі ТБ, за даними якого встановлено, що безперервне ПЛІ може знизити ризик розвитку активної форми ТБ на 38% більше ніж за 6 місяців терапії *(70)*. Найвищі показники ефективності лікування відзначено в осіб з позитивними результатами ШТТ (49% – щодо прогресування до активної форми ТБ та 50% – щодо попередження смертельного наслідку). В осіб з негативним результатом ШТТ 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*

За даними систематичного огляду, оновленого у 2017 р., при застосуванні схеми «рифампіцин плюс ізоніазид» щоденно протягом
3–4 місяців виявлено подібні до 6-місячного прийому ізоніазиду ефективність і профіль безпеки *(68, 71)*. Тому попередньою ГРН було визначено наполегливу рекомендацію щодо призначення схеми «рифампіцин плюс ізоніазид» щоденно як альтернативи застосуванню ізоніазиду в умовах захворюваності на ТБ<100/100 000 населення *(13)*. Під час проведення нового огляду для порівняння ефективності застосування схеми «рифампіцин плюс ізоніазид» щодня протягом 3 місяців та призначення ізоніазиду протягом 6 або 9 місяців у дітей було виявлено одне РКД та два обсерваційні дослідження *(72–74)* (*див.* також Додаток 2, огляд доказових даних GRADE щодо PICO 5). За даними РКД, було відзначено відсутність клінічних проявів захворювання в обох групах, а нові рентгенологічні дані використовували як непрямий показник наявності активної форми ТБ *(73)*. В учасників, які отримували щоденну схему «рифампіцин плюс ізоніазид», було відзначено зміни рентгенологічних показників (ВР: 0,49; 95% ДІ: 0,32; 0,76), проте цей показник був нижчим в осіб, що отримували ізоніазид протягом 9 місяців. 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 плюс ізоніазид». Подібні висновки було отримано під час проведення обсерваційних досліджень *(72, 74)*.

*Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом чотирьох місяців*

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 (СШ: 0,78; 95% ДІ: 0,41; 1,46) *(68, 71)*. 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 (СШ: 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 схеми 4R та 9H у дорослих та дітей з країн із зазначеними епідеміологічними умовами *(75–78)*. В учасників дослідження віком від 17 років різниця у частоті виявлення підтверджених випадків ТБ між групами 4R та 9H (схема 4R проти 9H) 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 ускладнень класу 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 між схемою 4R проти 9H 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). Доказові дані щодо цієї переглянутої рекомендації узагальнено у таблицях GRADE для запитання PICO 6 у Додатку 2 і 3.

*Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом одного місяця*

У 2019 р. ГРН було розглянуто дані єдиного опублікованого дослідження щодо застосування схеми 1HP: фази 3 рандомізованого відкритого порівняльного дослідження щодо ефективності та безпечності застосування схеми 1HP та 9H тільки у ЛЖВ, які перебували у районах
з високими показниками поширеності ТБ або у яких підтверджено наявність ЛТБІ *(79)*. До випробування було залучено осіб віком від 13 років; жінки
не повинні були бути вагітними або годувати грудьми. Недосконалість була б показана, якби верхня межа 95% ДІ для міжгрупової різниці в кількості випадків на 100 людино–років була б менше 1,25. Серед усіх учасників дослідження різниця ступеня захворюваності на ТБ (враховуючи смертельні наслідки з будь-яких причин) між 1HP і 9H становила –0,02 на 100 людино–років (95% ДІ: –0,35; +0,30); ВР у показниках завершення лікування 1HP та 9H становив 1,04 (95% ДІ: 0,99; 1,10); ВР виникнення ускладнень класу 3–5 становив 0,86 (95% ДІ: 0,58; 1,27); ВР смертного наслідку з будь-якої причини становив 0,75 на користь застосування схеми 1HP (95% ДІ: 0,42; 1,31); ВР виникнення резистентності до ізоніазиду та рифампіцину становив, відповідно, 1,63 (95% ДІ: 0,17; 15,99) та 0,81 (95% ДІ: 0,06; 11,77). Таким чином, загальна відсутність нижчих показників ефективності, як це визначено у протоколі дослідження, було продемонстровано у модифікованій популяції пацієнтів, що почала отримувати лікування (мІТТ). Недосконалість 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 осіб, що не отримували АРТ на початку дослідження. Група пацієнтів з кількістю клітин CD4<250 клітин/мм3 була невеликою, при цьому у ній не було виявлено недосконалості або неповноцінності схеми 1HP. Доказові дані щодо цієї переглянутої рекомендації узагальнено у таблицях GRADE для запитання PICO 7 у Додатку 2 і 3.

*Щоденний прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом трьох місяців*

Під час оновлення настанови 2018 р. було проведено систематичний огляд для порівняння ефективності застосування 3HP та монотерапії
з призначенням ізоніазиду. До огляду увійшли чотири РКД *(80–83)*, 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. Доказові дані щодо цієї переглянутої рекомендації узагальнено у таблицях GRADE для запитання PICO 8 у Додатку 2 і 3.

До двох РКД було залучено дорослих із ВІЛ-інфекцією з Південної Африки, Перу і ряду країн, де показник захворюваності на ТБ становив <100/100 000 населення. Істотної різниці у показниках захворюваності на активну форму ТБ серед учасників, що отримували схеми 3HP та 6H або 9H, не виявлено (ВР: 0,73; 95% ДІ: 0,23; 2,30). Крім того, ризик розвитку гепатотоксичності був значно нижчим при застосуванні схеми 3HP
у дорослих ЛЖВ (ВР: 0,26; 95% ДІ: 0,12; 0,55) та в осіб без ВІЛ-інфекції
(ВР: 0,16; 95% ДІ: 0,10; 0,27). При застосуванні схеми лікування 3HP також відзначено вищі показники завершення лікування в усіх підгрупах (дорослі з ВІЛ-інфекцією – ВР: 1,25; 95% ДІ: 1,01; 1,55; дорослі без ВІЛ-інфекції –
ВР: 1,19; 95% ДІ: 1,16; 1,22; діти та підлітки – ВР: 1,09; 95% ДІ: 1,03; 1,15). В одному РКД проводили порівняння між застосуванням схеми 3HP та проведенням безперервної монотерапії ізоніазидом у дорослих ЛЖВ *(80)*. Істотної різниці у показниках захворюваності на ТБ не було виявлено; проте під час аналізу кожного з протоколів було відзначено нижчий рівень інфікування або смертності від ТБ при безперервному застосуванні ізоніазиду. В усіх дослідженнях лікування за схемою 3HP надавали під безпосереднім наглядом. У дослідженні із застосуванням схеми 3HP у 112 вагітних жінок показники самовільних абортів та вроджених дефектів були аналогічними до таких у загального населення США *(84)*.

***Впровадження рекомендацій***

Рішення щодо визначення схеми лікування не повинно обмежуватися даними, отриманими в ході дослідження (наприклад, 1HP для заміни 9H). ГРН визнає, що користь всіх рекомендованих варіантів лікування переважає потенційний ризик. Слід також враховувати особисті характеристики, щоб максимізувати ймовірність завершення лікування належним чином, як і було заплановано. Вибір схеми лікування слід визначати за такими факторами, як вік, ризик виникнення токсичності або взаємодії лікарських засобів, наявність супутніх захворювань, медикаментозна чутливість штаму найбільш ймовірного джерела інфікування, доступність послуг і вподобання пацієнта.

Враховуючи наявний досвід, хоча і без проведення прямого порівняння, ГРН дійшла висновку, що схема 9Н є еквівалентним варіантом 6Н у країнах з розвиненою 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 лікування у ЛЖВ за таких умов зараз досліджують. Визначення високого ступеня передачі ТБ має бути встановлено національними органами влади (*див.* Визначення основних термінів). Тест на виявлення ЛТБІ не
є обов’язковою умовою для початку ПЛТ у ЛЖВ, але його проведення є бажаним, оскільки особи з позитивним результатом ЛТБІ отримують більшу користь від ПЛТ. У ЛЖВ з негативним результатом ШТТ не слід призначати щоденне ПЛІ протягом 36 місяців.

ГРН одноголосно погодилася з тим, що користь застосування схеми 3HR у немовлят і дітей віком до 15 років переважає ризики, враховуючи профіль безпечності, вищі показники завершення курсу лікування порівняно до призначення монотерапії ізоніазидом, а також наявність комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням, які можна використовувати у дітей.

Тому ГРН було надано наполегливого статусу рекомендації, незважаючи на низьку якість доказових даних. Дані щодо фармакологічної ефективності застосування рифапентину у дітей віком до 2 років відсутні або їх кількість обмежена. Тому застосування схеми лікування 3HP рекомендовано лише у дітей віком від 2 років, а схеми лікування 1HP – в осіб віком від 13 років.

ГРН 2019 р. виявлено незначні переваги схеми 9H порівняно до 4R, тому, враховуючи належний профіль безпеки та зменшену тривалість застосування схеми 4R, її можна використовувати і в умовах високого поширення ТБ. Під час прийняття рішення з надання умовного статусу рекомендації ГРН було враховано 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 з підвищенням вартості та стратегії використання 4R (для отримання більш докладної інформації
*див.* Додаток 3).

Стосовно схеми 1HP, ГРН 2019 р. мала низьку впевненість у тому,
що її ефективність не поступатиметься застосуванню схеми 9H при використанні за програмних умов у різних вразливих групах населення. Враховуючи належний профіль безпеки схеми 1HP та значно меншу тривалість порівняно до інших затверджених схем лікування ЛТБІ, ГРН було також рекомендовано використання цієї схеми в умовах високого рівня поширеності ТБ та у людей без ВІЛ-інфекції. На думку ГРН, більшість пацієнтів оцінили б коротший термін застосування цієї схеми порівняно
до інших варіантів лікування, а впровадження цієї схеми було б практично здійсненним, проте існували певні побоювання щодо невизначеності
у ресурсозабезпеченні та потенціального зниження показників рівності
у наданні медичних послуг, що призвело до винесення умовної рекомендації (для отримання більш докладної інформації *див.* Додаток 3).

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. Виключення активної форми ТБ також може бути доцільним перед початком лікування.

ГРН було зазначено, що всі варіанти лікування можна проводити без нагляду. За даними РКД, лікування без нагляду із застосуванням схеми 3HP не поступається терапії під безпосереднім наглядом *(85)*; проте кількість даних щодо лікування без нагляду є недостатньою. ГРН зауважила,
що надання лікування під безпосереднім наглядом може стати суттєвою перешкодою на шляху до впровадження. Особам, які отримують ПЛТ, 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, а не довгострокових схем лікування.

***Взаємодія лікарських засобів***

Рифаміцини є потужними індукторами метаболізуючих ферментів, включаючи ферменти цитохрому Р450, і тому можуть впливати на дію лікарських засобів, що залежать від цього метаболічного шляху, прискорюючи їх виведення. Це стосується препаратів для АРТ, а також багатьох інших лікарських засобів, а саме: протисудомних препаратів, антиаритмічних препаратів, хініну, пероральних гіпоглікемічних засобів, протигрибкових препаратів, пероральних або ін’єкційних контрацептивів, кортикостероїдів, циклоспорину, фторхінолонів та інші антимікробних препаратів, пероральних гіпоглікемічних засобів, метадону та трициклічних антидепресантів. Тому при призначенні схем лікування, що містять рифампіцин або рифапентин, слід уникати застосування таких лікарських засобів або коригувати їх дозування.

У ЛЖВ, які отримують АРТ, слід з обережністю призначати схеми лікування, що містять рифаміцини, через ризик виникнення взаємодії лікарських засобів. Ці схеми не слід призначати особам, які отримують інгібітори протеази або невірапін, зокрема ВІЛ-інфікованим немовлятам,
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 *(86)*; таке дозування зазвичай має добру переносимість, дає еквівалентну ефективність у подоланні вірусів та відновленні кількості клітин CD4 порівняно до застосування ефавіренцу.

За даними дослідженням щодо фармакокінетики, можливим є призначення схеми лікування 3HP у пацієнтів, які отримують АРТ на основі ефавіренцу, без коригування дози *(87)*. Застосування рифапентину
з ралтегравіром також є безпечним і має добру переносимість *(88)*. 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 *(89)*. Проте, за нещодавно отриманими результатами фази 1/2 випробування щодо застосування 3HP та долутегравіру, проведеного серед дорослих ЛЖВ, було відзначено хорошу переносимість, пригнічення вірусного навантаження, відсутність ускладнень класу >3 та відсутність зниження концентрації долутегравіру через застосування рифапентину, яке потребувало б коригування дози *(90)*. Однак ГРН наголосила, що досі існує потреба у дослідженнях щодо фармакокінетики схеми 3HP при взаємодії з іншими лікарськими засобами, зокрема для АРТ.

Впродовж ПЛТ 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 *(91, 92)*.
На додаток до даних цього РКД було отримано дані трьох нерандомізованих порівняльних обсерваційних досліджень із зазначенням, принаймні, одного випадку вагітності серед жінок-ЛЖВ *(93–95)* (*див.* Додаток 2, PICO 9). Тоді як за даними РКД відзначено вищий ризик виникнення небажаних наслідків вагітності у жінок, що отримували ПЛІ у період вагітності (класифікація Mantel–Haenszel щодо СШ за терміном вагітності: 1,51; 95% ДІ: 1,09; 2,10),
за даними трьох інших досліджень відзначено загальне СШ<1, що свідчить про протилежне (I2=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 (СШ: 0,40; 95% ДІ: 0,20; 0,74) *(93, 94)*. У даних обсерваційних досліджень не було виявлено зв’язку з ПЛІ, який було відзначено в РКД, щодо окремих несприятливих наслідків вагітності, а саме – фетальних/неонатальних смертельних наслідків, 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 вагітних жінок-ЛЖВ. На думку ГРН, систематичне відкладання ПЛІ до післяпологового періоду позбавить жінок захисного ефекту ПЛТ тоді, коли вони зазнають найбільшого ризику внаслідок інфікування ТБ. Надання належного догляду під час вагітності, пологів та
у післяпологовому періоді може знизити ризик небажаного результату вагітності. За можливості, отримання результатів базової функціональної проби печінки у вагітних жінок перед призначенням ПЛІ наполегливо рекомендовано, але це не є обов’язковим, а поточне тестування на функцію печінки при ПЛІ у період вагітності не зазначено, за винятком випадків наявності інших факторів ризику виникнення токсичності щодо печінки. Проте, слід розглянути можливість додавання вітаміну В6. ГРН визнає необхідність проведення додаткових досліджень, зокрема досліджень щодо фармакокінетики і фармаконагляду при застосуванні ПЛІ та інших схем профілактичного лікування. Застосування рифампіцину зазвичай вважають безпечним у період вагітності. Через обмежену кількість даних щодо фармакокінетики та безпечного застосування рифапентину у період вагітності для забезпечення належного використання схеми 1HP у вагітних жінок найкращим варіантом буде дочекатися появи додаткових принаймні попередніх даних досліджень щодо безпечного застосування у них цієї схеми лікування.

**Таблиця 3. Рекомендоване дозування препаратів для ПЛТ**

|  |  |
| --- | --- |
| **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 (3HR) | 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). |
| Щотижневий прийом рифапентину та ізоніазиду протягом трьох місяців (12 доз)(3HP) | Вік 2–14 років |
| *Препарат, дозування* | 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 |
| *Препарат, дозування* | 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)(1HP) | 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 МРТБ) | 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 3 наведено рекомендоване дозування для профілактичних схем лікування ТБ у дорослих і дітей. Схеми лікування на основі ізоніазиду та рифампіцину можна застосовувати в осіб будь-якого віку. Дані щодо ефективності та безпеки застосування рифапентину у дітей віком до 2 років відсутні або їх кількість є дуже обмеженою, а призначення схеми 3HP рекомендовано лише у дітей віком від 2 років. Крім того, дані дослідження
із застосування 1HP стосуються лише осіб віком від 13 років. ГРН вважає,
що можливою є екстраполяція даних щодо ефективності на дітей віком
2–12 років, проте добове дозування рифапентину у цій віковій групі ще не визначено. Можливість використання цієї схеми в осіб віком до 13 років слід переглянути з появою у найближчому майбутньому результатів досліджень
з фармакокінетики та безпеки застосування її у дітей різного віку.

В осіб, що готуються до трансплантації або починають анти-ФНП терапію, особливо важливим є скоріше завершення ПЛТ, тому призначення короткострокових схем, а саме – 1HP та 3HP, може бути доцільнішим, ніж довгострокове лікування. Це також стосується бездомних та людей, звільнених з в’язниці, які мають певні обмеження щодо можливості повторного відвідування під час лікування.

На додаток 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 резистентним
до ізоніазіду і чутливим до рифампіцину ТБ (Нрез-ТБ) може бути запропоновано чотиримісячну схему із щоденним прийомом рифампіцину.

***Інші міркування***

З огляду на широке використання комбінованих препаратів
з фіксованим дозуванням, 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 комбінацію
з фіксованим дозуванням. Найближчим часом очікується випуск комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням для схеми 3HP, що полегшить її застосування. Також це сприятиме підвищенню показників завершення лікування за короткостроковими схемами. Побоювання щодо неналежного рівня прихильності до лікування не повинні бути перешкодою для початку ПЛТ та надання підтримки для забезпечення більш якісного догляду. Відсутні рекомендації щодо компенсації перерв у ПЛТ, 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 ПЛТ. Застосування комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням котримоксазолу, ізоніазиду та піридоксину може бути корисним у ЛЖВ. Проте відсутність піридоксину не повинна стати причиною відмови у ПЛТ.

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 *(14)*. У настанові ВООЗ щодо лікування чутливого до лікарських засобів ТБ запропоновано декілька втручань для підтримки прихильності до лікування, які також можна застосовувати
для ПЛТ *(96)*.

В умовах поширення резистентності до рифампіцину, зокрема
у країнах Східної Європи, важливим є отримання штаму передбачуваного джерела із визначенням чутливості до лікарського засобу, що підвищить ймовірність отримання кращих результатів профілактичного лікування. Якщо виявлено монорезистентність до рифампіцину або визначено інші протипоказання до його застосування, то кращим варіантом може бути призначення схеми лікування ізоніазидом тривалістю 6 місяців або більше. На жаль, здебільшого резистентність до рифампіцину супроводжується резистентністю і до ізоніазиду, що свідчить про наявність МРТБ та потребує профілактичного лікування МРТБ (*див.* нижче).

**Профілактичне лікування МРТБ**

***Обґрунтування та доказові дані***

Доказові дані щодо ефективності та безпечності профілактичного лікування МРТБ було розглянуто й узагальнено у розділі 1.1. 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 *(97)*, проте подібні ефекти не було виявлено у людей *(98, 99)*. Хоча відзначений у тварин вплив фторхінолонів на кісткову і хрящову тканини
не спостерігали у людей, отримані дані були обмеженими, а тривалість спостереження за немовлятами 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 *(100)*. Проте нещодавно було отримано дані щодо проблем безпечності тривалого застосування фторхінолонів у людей *(101, 102)*.

Було отримано обмежену кількість доказових даних щодо оптимальної тривалості профілактичного лікування МРТБ, тому слід враховувати клінічний досвід. Застосування схем, які призначали у нещодавніх дослідженнях, тривало 6, 9 та 12 місяців. З жодного із досліджень не було отримано даних щодо фармакокінетики та безпечності застосування у період вагітності або ВР виникнення ускладнень, хоча в одному з них було виявлено дані, що жодне небезпечне для життя ускладнення не може бути віднесено на рахунок застосування профілактичного лікування з використанням фторхінолону *(36)*.

***Впровадження рекомендацій***

Схему профілактичного лікування контактів МРТБ 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 3. Можливим є використання дитячих дозувань левофлоксацину. За наявності штамів із додатковою резистентністю можливим є призначення інших схем лікування, які використовували
у деяких дослідженнях *(37)*.

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

Оскільки рекомендації з профілактичного лікування МРТБ засновано на доказових даних дуже низької якості, пацієнти повинні отримати детальну інформацію про потенційне співвідношення переваг та ризиків при застосуванні фторхінолонів або інших схем лікування. З огляду на невизначеність співвідношення «користь/ризик» необхідно отримати поінформовану згоду, переважно у письмовій формі, з урахуванням місцевого контексту та практики у подібних ситуаціях.

# 2. Моніторинг та оцінювання

Виявлення контактів і проведення ПЛТ у дітей та ЛЖВ є одним з десяти основних індикаторів моніторингу при впровадженні Стратегії щодо подолання ТБ *(8)*. Національні програми із боротьби з ТБ та ВІЛ щорічно представляють ВООЗ і UNAIDS дані щодо прогресу у наданні послуг
із догляду за хворими на ЛТБІ у цільових групах населення. ПУПЛТ повинно включати системи моніторингу та оцінювання, узгоджені з національними системами нагляду за пацієнтами *(103, 104)*. Слід розробити відповідні інструменти реєстрації та звітності, а впровадження електронного моніторингу із врахуванням усіх випадків, зі свого боку, полегшить лікування ЛТБІ та сприятиме наданню індивідуального догляду за хворими[[10]](#footnote-10). 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 ПЛТ, є здоровими, а виникнення ускладнень 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 ПЛТ, 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 ПЛТ, 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 ПЛТ, має негайно припинити лікування. Вирішення подібних питань є однією з найважливіших сфер підготовки медичних працівників та студентів.

Існує недостатня кількість доказових даних щодо проведення функціональної проби печінки *(105)*. Проте, за можливості, тестування рекомендовано проводити в осіб, що мають наступні фактори ризику: захворювання печінки в анамнезі, надмірне споживання алкоголю, хронічне захворювання печінки, ВІЛ-інфекція, вік >35 років, вагітність або ранній післяпологовий період (до 3 місяців після пологів). В осіб з відхиленнями
у результатах тестування слід проводити ретельне клінічне оцінювання для переконання в тому, що користь від ПЛТ переважає ризики, 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 протитуберкульозних препаратів та використанням ізоніазиду або рифампіцину для лікування ЛТБІ *(106, 107)*. Проте наявність активної форми ТБ слід виключити до початку ПЛТ (*див.* розділ 1.2) та надалі проводити регулярний моніторинг для забезпечення завчасного виявлення осіб з ознаками розвитку активної форми ТБ протягом ПЛТ. Можливо, знадобиться зміцнення національних систем епіднагляду щодо виявлення резистентності до протитуберкульозних препаратів у країнах,
які розширюють масштаби ПУПЛТ.

Моніторинг прихильності до ПЛТ та забезпечення завершення курсу лікування сприяє підвищенню показників клінічної ефективності.
Як допоміжний засіб моніторингу та оцінювання, для національних програм з ТБ ВООЗ було створено електронний додаток для мобільних телефонів щодо збирання критичних даних під час надання допомоги при ЛТБІ *(103)*. Також було б корисним отримання інформації щодо поширеності активної форми ТБ у людей, які отримали ПЛТ. Такі дані можна отримати, запитавши пацієнтів, зареєстрованих для лікування ТБ, про наявність будь-якого анамнезу на початку чи завершенні ПЛТ, 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 ПЛТ або після нього, важливо провести тестування щодо на появи резистентності.

У людей, що отримують профілактичне лікування МРТБ, дуже важливим є проведення ретельного моніторингу щодо виникнення ускладнень та наявності прихильності до лікування. Виникнення побічних реакцій залежить від застосовуваних лікарських засобів *(101, 102, 108)*. Випадки таких ускладнень необхідно відстежувати відповідно до вимог ВООЗ з моніторингу та безпеки застосування лікарських засобів для лікування активної форми ТБ *(109)*. Доказові дані щодо ефективності
та безпечності профілактичного лікування МРТБ було розглянуто та узагальнено в розділі 3. ГРН підтвердила, що клінічне спостереження та ретельний моніторинг щодо виявлення активної форми ТБ, засновані на клінічному досвіді та рекомендаціях національних настанов, слід проводити щонайменше протягом 2 років після контакту з МРТБ незалежно від призначення профілактичного лікування. При проведенні профілактичного лікування МРТБ слід також враховувати взаємодію з антиретровірусними препаратами, імунодепресантами та іншими лікарськими засобами.

# 3. Прогалини у наукових дослідженнях

Під час перегляду доказових даних для поточного оновлення було виявлено додаткові прогалини у наукових дослідженнях, про які раніше не повідомлялося. Як і раніше, продовження досліджень щодо розвитку
і впровадження має найважливіше значення для багатьох аспектів ПУПЛТ. Деяка частина цієї інформації може бути зібрана через отримання відгуків користувачів під час впровадження програми.

**Ризик прогресування активної форми ТБ**

Отримання доказових даних про ймовірність прогресування захворювання до активної форми ТБ у різних групах населення підвищеного ризику допоможе у визначенні потенційних переваг ПЛТ та розробленні відповідних заходів у галузі охорони здоров’я. Зокрема бракує доказових даних клінічних випробувань, особливо щодо корінного населення та осіб
з такими ознаками: цукровий діабет, надмірне споживання алкоголю, тютюнопаління, недостатня маса тіла, вплив кремнію, лікування стероїдами, ревматологічні захворювання та рак. Також можливим є дослідження безпосередньої поширеності та методів визначення ризику розвитку активної форми ТБ, зокрема з використанням генотипування для виявлення реактивації захворювання. Необхідним є отримання доказових даних щодо ризиків, прийнятності тестування на ЛТБІ та ПЛТ у визначених групах ризику, включаючи такі соціально негативні наслідки як стигматизація.

**Визначення кращого алгоритму виключення активної форми ТБ**

Необхідним є проведення оперативних та клінічних досліджень щодо виключення активної форми ТБ до початку профілактичного лікування. Слід оцінити ефективність та здійсненність алгоритмів, запропонованих у цій настанові. Існує обмежена кількість даних щодо дітей та вагітних жінок. Для визначення найкращих стратегій відстеження контактів, а також підвищення економічної ефективності та практичної здійсненності (наприклад, використання мобільної рентгенографії органів грудної клітки), необхідним
є отримання більш точних даних.

**Покращення якості діагностичних тестів та проведення тестування на ЛТБІ у групах ризику**

Існує потреба у підвищенні продуктивності діагностичних тестів та покращенні їх прогностичної цінності щодо прогресування активної форми ТБ. Крім того, слід провести оцінювання ефективності тестів на ЛТБІ у різних групах ризику, а також у разі повторного інфікування, для визначення кращих наявних засобів діагностики у кожній популяції (наприклад, комбіноване або послідовне використання ШТТ та IGRA).

**Варіанти лікування ЛТБІ**

Пошук короткострокових схем лікування ТБ, кращих за рекомендовані на сьогодні, залишається пріоритетним. Дослідження з ефективності та виявлення ускладнень у певних групах ризику (наприклад, особи, що споживають наркотичні засоби, особи, що зловживають алкоголем, та люди похилого віку) мають важливе значення. Існує дуже обмежена кількість даних щодо використання рифапентину у дітей віком до 2 років та у вагітних жінок. Бажаним є отримання даних випробування із застосування схеми 1HP у дітей та дорослих без ВІЛ-інфекції, а також у ЛЖВ з низькими показниками клітин CD4, за різних умов. Пряме порівняння схем 1HP та 3HP щодо безпечності застосування, ефективності та рентабельності буде корисним. Дані фармакокінетичних досліджень допоможуть встановити оптимальну добову дозу рифапентину при застосуванні у дітей віком
до 13 років, а також взаємодію між схемами лікування, що містять рифаміцин, та іншими лікарськими засобами, зокрема антиретровірусними препаратами, як у дорослих, так і у дітей. Крім того, необхідно оцінити стійкість захисту при використанні різних схем профілактичного лікування, зокрема ін’єкційних препаратів тривалої дії, в умовах, коли ТБ є ендемічним, включаючи ефективність повторних курсів профілактичного лікування. Було б корисним проведення досліджень щодо питання надання переваги різними зацікавленими сторонами застосуванню різних схем лікування.

**Моніторинг побічних реакцій**

Необхідним є проведення проспективних рандомізованих досліджень для визначення додаткових переваг поточного моніторингу рівня ферментів печінки порівняно до клінічного нагляду для попередження лише загрозливих для життя ускладнень із класифікацією доказових даних
за групою ризику. Отримання програмних даних щодо результатів вагітності та пологів, включаючи післяпологовий догляд за дитиною, доповнило б вже наявну інформацію про безпеку застосування різних схем лікування ЛТБІ у період вагітності.

**Медикаментозна резистентність та ПЛТ**

Для моніторингу ризику розвитку резистентності до лікарських засобів, що використовують для ПЛТ, необхідним є впровадження системи епіднагляду у межах програм та проведення клінічних досліджень. Особливої уваги слід приділити схемам лікування, що містять рифаміцин, через обмежену кількість даних. І навпаки, було б корисно дослідити вплив на профілактичне лікування високих показників резистентності до ізоніазиду та/або рифаміцину серед осіб з поширеними штамами ТБ.

**Прихильність до лікування та завершення курсу лікування**

Необхідним є проведення ретельно спланованих досліджень, зокрема РКД, для отримання даних щодо ефективності втручань за певних умов з метою підвищення прихильності до лікування та завершення курсу лікування. Дослідження повинні охоплювати визначені групи ризику залежно від наявних ресурсів та інфраструктури системи охорони здоров’я, надаючи інформацію щодо варіантів інтеграції ПЛТ до програм допомоги у зв’язку із ВІЛ. Використання цифрових технологій для підвищення рівня прихильності до лікування є також важливим питанням. Необхідним є проведення подальших досліджень щодо ефективності застосування схеми щотижневого прийому рифапентину та ізоніазиду протягом 3 місяців.

**Економічна ефективність**

Незважаючи на наявність ряду досліджень з економічної ефективності ПЛТ, неоднорідність отриманих даних є перешкодою для загального визначення економічної ефективності лікування ЛТБІ при розподілі
за групами, типами схем лікування або втручань. Наявність аналізу економічної ефективності з використанням різних умов ресурсозабезпечення дозволить краще планувати розширення стратегії ПУПЛТ на національному або регіональному рівні.

**Профілактичне лікування МРТБ**

Рекомендація ВООЗ щодо профілактичного лікування МРТБ не упереджує необхідність продовження досліджень, і це не повинно створювати етичні перешкоди. Для поновлення рекомендації щодо профілактичного лікування контактів осіб з МР/Риф-ТБ необхідним є термінове проведення РКД. Випробування слід проводити як серед дорослого населення, так і серед дітей, а також серед осіб груп ризику, зокрема ЛЖВ. Необхідно оптимізувати склад, дозування та тривалість застосування профілактичних схем лікування МРТБ із визначенням потенційної ролі нових препаратів з хорошими стерилізаційними властивостями. Ефективність та безпечність профілактичного лікування контактів осіб з МРТБ слід оцінювати
у практичних умовах. Отримання додаткових даних щодо ризику прогресування активної форми ТБ у контактів осіб з МРТБ є важливим для розуміння переваг профілактичного лікування.

**Програмне управління**

Необхідним є продовження епідеміологічних досліджень для визначення показників поширеності ЛТБІ у різних географічних умовах та групах ризику, а також виявлення даних для впровадження заходів на національному та регіональному рівнях, включаючи комплексні заходи
на рівні громад. Існує потреба у дослідженнях з використанням різних схем лікування ЛТБІ, із виявленням конкретних перешкод та визначенням координаторів для вивчення тих аспектів, щодо яких існує незначна кількість доказових даних, а саме – прийнятності, здійсненності, справедливості та ефективності використання ресурсів. Необхідним є також проведення досліджень з моделювання щодо надання послуг для покращення управління, включаючи надання додаткових послуг для курців, послуг зі зменшення шкоди для осіб, що споживають наркотичні засоби або зловживають алкоголем, а також знаходяться у місцях позбавлення волі. Моделювання щодо охоплення побутових контактів можуть підвищити ефективність та результативність впроваджених втручань. Отримані у майбутньому доказові дані випробувань могли б допомогти у кращому визначенні шляхів оптимізації стратегій відстеження побутових контактів. Необхідним є визначення інструментів для полегшення моніторингу та оцінювання ПУПЛТ як допоміжного засобу для покращення майбутніх рекомендацій.

# література

1. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med*, 2015, 372(22): 2127–2135.
2. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(8): e453–e459.
3. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med*, 2016, 13(10): e1002152.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*, 1974, 99(2): 131–138.
5. Vynnycky E. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol*, 2000, 152(3): 247–263.
6. United Nations General Assembly. Resolution A/RES/73.3. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. 2018 (http://www.un.org/en/ga/search/view\_doc.asp?symbol=A/RES/73/3).
7. Uplekar M, Weil D, Lönnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM et al. WHO’s new End TB Strategy. Lancet, 2015, 385(9979): 1799–1801.
8. Implementing the End TB Strategy: the essentials (WHO/HTM/TB/2015.31). Geneva, World Health Organization. 2015 (http://www.who.int/tb/publications/2015/
end\_tb\_essential.pdf).
9. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D’Ambrosio L, de Vries G, Diel R et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 928–952.
10. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Geneva, World Health Organization. 2019 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/
9789241565714-eng.pdf).
11. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization. 2011 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/
9789241500708\_eng.pdf).
12. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. (WHO/TB/2014.03). Geneva, World Health Organization. 2014 (http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/112360/1/9789241548748\_eng.pdf).
13. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection (WHO/HTM/TB/2015.01). Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/
136471/1/9789241548908\_eng.pdf).
14. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*, 2015, 46(6): 1563–1576.
15. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries (WHO/HTM/TB/2012.9). Geneva, World Health Organization. 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/contact\_investigation2012/en/).
16. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management (WHO/CDS/TB/2018.4). Geneva, World Health Organization. 2018 (http://apps.who.int/
iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf).
17. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide:
a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*, 2016, 19(1): 20714.
18. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane HIV/AIDS Group, editor. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 2010(1): CD000171 (http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000171.pub3).
19. Chaisson L, Saraceni V, Cohn S, Cavalcante S, Chaisson RE, Golub J et al. CD4 count-based guidelines for tuberculin skin testing and tuberculosis preventive therapy in people living with HIV. Mexico. 2019 (http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/3724).
20. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2014, 384(9944): 682–690.
21. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 808–822.
22. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé J-B et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(11): e1080–e1089.
23. Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis*, 2017, 49(3): 161–169.
24. Evaluation of the Effect of 3HP vs Periodic 3HP vs 6H in HIV-Positive Individuals (WHIP3TB). 2016 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02980016).
25. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB- and HIV-prevalence settings – 2015 update (WHO/HTM/TB/2015.15/WHO/HIV/2015.13). Geneva, World Health Organization. 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174052/
9789241508872\_eng.pdf).
26. WHO Guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update (WHO/CDS/TB/2019.1). Geneva, World Health Organization. 2019 (https://apps.who.int/
iris/bitstream/ handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf).
27. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, Grzemska M, Raviglione M. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J Infect Dis*, 2012, 205(suppl 2): S216–S227.
28. US FDA. Isoniazid tablets, USP (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/
2016/008678s028lbl.pdf).
29. US FDA. Rifadin® (rifampin capsules USP) and Rifadin® IV (rifampin for injection USP) (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2010/
050420s073,050627s012lbl.pdf).
30. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*, 2007, 334(7585): 136.
31. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R et al. Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children. *N Engl J Med*, 2011, 365(1): 21–31.
32. Gray DM, Workman L J, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(3): 322–327.
33. Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*, 2011, 66(6): 496–501.
34. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesseling AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(11): 1292–1298.
35. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR-TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(3): 500–503.
36. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(8): 912–918.
37. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesseling PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis:
a 30-month follow-up. *Pediatrics*, 2002, 109(5): 765–771.
38. Knight GM, McQuaid CF, Dodd PJ, Houben RMGJ. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(8): 903–912.
39. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. 2nd edition. Geneva, World Health Organization. 2016. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/
9789241549684\_eng.pdf).
40. Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV (WHO/CDS/TB/2019.1). Geneva, World Health Organization. 2017.
41. Denholm JT, Matteelli A, Reis A. Latent tuberculous infection: ethical considerations in formulating public health policy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(2): 137–140.
42. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07). Geneva, World Health Organization. 2017 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/
254820/1/9789241512114-eng.pdf).
43. Resolution WHA61.17. Health of Migrants. In: Sixty-first World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2008, Resolutions and decisions; annexes. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHA61/2008/REC/1; http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\_files/
WHA62-REC1/WHA62\_REC1-en.pdf).
44. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health*, 2001, 91(11): 1776–1782.
45. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*, 2011, 8(1): e1000391.
46. Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO’s recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV:
a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*, 2018, 5(9): e515–23.
47. Ahmad Khan F, Verkuijl S, Parrish A, Chikwava F, Ntumy R, El-Sadr W et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV:
not as great as hoped. *AIDS*, 2014, 28(10): 1463–1472.
48. Nguyen DTM, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang L-Y, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(2): 211–217.
49. Cranmer L, Pavlinac P, Njuguna I, Otieno V, Maleche-Obimbo E, Moraa H et al. Performance of WHO TB symptom screen in hospitalized HIV-positive Kenyan children. 47th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Liverpool, United Kingdom. 2016.
50. Chest radiography in tuberculosis detection-Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches (WHO/HTM/TB/2016.20). Geneva, World Health Organization. 2016 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/
9789241511506-eng.pdf).
51. van’t Hoog A, Langendam MW, Cobelens FGJ, Sinclair D, Leeflang M, Lönnroth K.
A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. 2013 (https://www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf).
52. Mulenga H, Tameris MD, Luabeya KKA, Geldenhuys H, Scriba TJ, Hussey GD et al.
The role of clinical symptoms in the diagnosis of intrathoracic tuberculosis in young children. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(11): 1157–1162.
53. Kruk A, Gie R P, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*, 2008, 121(6): e1646–e1652.
54. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(1): 12–18.
55. Mandalakas AM, Hesseling AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*, 2013, 68(3): 247–255.
56. Assefa Y, Woldeyohannes S, Gelaw YA , Hamada Y, Getahun H. Screening tools to exclude active pulmonary TB in high TB burden countries: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2019, 23(6): 728–734.
57. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*, 1970, 26: 28–106.
58. Gao L, Li X, Liu J, Wang X, Lu W, Bai L et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of
a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(10): 1053–1061.
59. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J et al. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(1): 45–55.
60. Mahomed H, Hawkridge T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold® in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17984.
61. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N et al. Quantitative IFN-γ and IL-2 response associated with latent tuberculosis test discordance in HIV-infected pregnant women. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(12): 1421–1428.
62. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WDF, Stevens WS et al. High incidence of latent tuberculous infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(6): 647–653.
63. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in diagnosis of latent tuberculosis infection in a high TB-burden setting. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169539.
64. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P et al. Interferon-γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(1): 77–87.
65. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG world atlas:
a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*, 2011, 8(3): e1001012.
66. Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD006418. (http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006418.pub3).
67. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Infectious Diseases Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 1999(2): CD001363 (http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001363).
68. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2017, 167(4): 248.
69. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999, 3(10): 847–850.
70. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV. *AIDS*, 2016, 30(5): 797–801.
71. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2014, 161(6): 419.
72. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini B et al. Pediatric tuberculosis in italian children: epidemiological and clinical data from the italian register of pediatric tuberculosis. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 960.
73. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F et al.
The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(6): 715–722.
74. van Zyl S, Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(1): 13–18.
75. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*, 2018, 379(5): 440–453.
76. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J et al. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children. *N Engl J Med*, 2018, 379(5): 454–463.
77. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion M-J, Yang J, Al Jahdali H et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008, 149(10): 689–697.
78. Menzies D, Dion M-J, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(4): 445–449.
79. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med*, 2019, 380(11): 1001–1011.
80. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*, 2011, 365(1): 11–20.
81. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*, 2016, 30(10): 1607–1615.
82. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*, 2011, 365(23): 2155–2166.
83. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of
a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(3): 247.
84. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzman K et al. Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(5): 570–580.
85. Belknap R, Holland D, Feng P-J, Millet J-P, Caylà JA, Martinson NA et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2017, 167(10): 689.
86. Dolutegravir (DTG) and the fixed dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD). Geneva, World Health Organization. 2018 (https://www.who.int/hiv/pub/arv/DTG-TLD-arv\_briefing\_2018.pdf).
87. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T et al. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(8): 1322–1327.
88. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JAL et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(4): 1079–1085.
89. Brooks KM, George JM, Pau AK, Rupert A, Mehaffy C, De P et al. Cytokine-mediated systemic adverse drug reactions in a drug–drug interaction study of dolutegravir with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(2): 193–201.
90. Dooley KE, Churchyard G, Savic RM, Gupte A, Marzinke MA, Zhang N et al. Safety&PK of weekly rifapentine/isoniazid (3HP) in adults with HIV on dolutegravir. In: TB: FROM CONTACT TO CURE AND BEYOND (Abstract Number: 80). Seattle, Washington, USA. 2019 (http://www.croiconference.org/sessions/safety-pk-weekly-rifapentineisoniazid-3hp-adults-hiv-dolutegravir).
91. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Onyango-Makumbi C et al. Randomized trial of safety of isoniazid preventive therapy during or after pregnancy. In: Critical issues in women’s health and early treatment of pediatric hiv infection (Abstract Number: 142LB). Boston, Massachusetts, USA. 2018 (http://www.croiconference.org/
sessions/randomized-trial-safety-isoniazid-preventive-therapy-during-or-after-pregnancy).
92. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. *N Engl J Med*, 2019, 381(14): 1333–1346.
93. Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, Mathoma A, Moathlodi R, Theebetsile I et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2013, 2013: 1–5.
94. Salazar-Austin N, Cohn S, Lala S, Waja Z, Dooley KE, Hoffmann CJ et al. Isoniazid preventive therapy and pregnancy outcomes in HIV-infected women in the Tshepiso cohort. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(6): 1419–1426.
95. Kalk EK, Heekes A, Mehta U, de Waal R, Jacob N, Cohen K et al. Programmatic review of safety and effectiveness of isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant women on ART in routine care. *Reproduct Toxicol*, 2018, 80: 155.
96. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. (WHO/HTM/TB/2017.05). Geneva, World Health Organization. 2017 (http://apps.who.int/
iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf).
97. Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol*, 1999, 18(6): 392–399.
98. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(1): 127–129; discussion: 160–162.
99. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(1): 118–122; discussion: 123–126.
100. Acar S, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kaya-Temiz T, Kaplan YC. Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy:
a systematic review and meta-analysis. *Reproduct Toxicol*, 2019, 85: 65–74.
101. Safety announcement FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. 2018 (https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side).
102. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. European Medicines Agency. 2019 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead\_en.pdf).
103. WHO LTBI care: a mobile app to support programmatic management of LTBI. Geneva, World Health Organization. 2017 (https://www.who.int/tb/areas-of-work/preventive-care/ltbi/ltbi\_app/en/).
104. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations.
*Eur Respir J*, 2016, 47(5): 1327–1330.
105. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Sañé Schepisi M, Centis R et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 1170–1173.
106. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(5): 744–751.
107. Den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(8): 1065–1071.
108. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809\_eng.pdf).
109. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation (WHO/HTM/TB/2015.28). Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO\_HTM\_TB\_2015.28\_eng.pdf).

# Додаткова таблиця

**Короткий огляд змін у рекомендаціях ВООЗ з ПЛТ у період з 2018 р. по сьогодні**

У поточному оновленні дві рекомендації 2018 р. щодо тестування на ЛТБІ (розділ С) було включено до зауважень під час впровадження; чотири рекомендації окремих варіантів ПЛТ було об’єднано да однієї рекомендації (рекомендація 17). Впровадження рекомендацій 3, 6, 9, 17 та 18 є можливим за наявності певних умов незалежно від загальної поширеності захворюваності на ТБ у країні (*див.* текст і додатки для отримання більш докладної інформації щодо внесених змін). Інші рекомендації настанови 2018 р. залишилися без змін або були стилістично відредаговані для більшої ясності (рекомендації 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10–16).

| **Рекомендації настанови 2018 р.** | **Рекомендації поточного оновлення** |
| --- | --- |
| **A. Визначення груп ризику для проведення тестування та лікування ЛТБІ** | **1.1. Визначення популяцій для проведення тестування на ЛТБІ та ПЛТ** |
| **ЛЖВ** | **ЛЖВ** |
| Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, з невідомим або позитивним результатом ШТТ, які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні проходити ПЛТ у межах комплексного пакету допомоги з ВІЛ. Лікування слід надавати цим людям незалежно від ступеня імуносупресії, а також ЛЖВ, що отримують АРТ, особам, що раніше проходили ПЛТ, та вагітним жінкам. | 1. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні проходити ПЛТ 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. *(Стилістичне редагування)* |
| Немовлята віком до 12 місяців, що живуть з ВІЛ, які контактують з особою, хворою на ТБ, і проходять обстеження щодо наявності ТБ, повинні отримувати ПЛІ протягом 6 місяців, якщо при обстеженні не виявлено захворювання на ТБ. | 2. Немовлята 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 стану або згідно національної настанови повинні отримувати ПЛТ. *(Стилістичне редагування)* |
| Дітям віком від 12 місяців, що живуть з ВІЛ, які навряд чи мають захворювання на ТБ за результатами симптоматичного скринінгу та не мають контакту з особою із ТБ, слід запропонувати ПЛІ протягом 6 місяців у складі комплексного пакету послуг з профілактики та допомоги при ВІЛ-інфекції, якщо вони проживають в умовах високої поширеності ТБ. | 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 національної настанови слід пропонувати ПЛТ у складі комплексного пакету послуг з профілактики та допомоги при ВІЛ-інфекції незалежно від наявності контакту з особою із ТБ. *(Стосується умов з високим рівнем передачі, а не поширеності ТБ)* |
| Усі діти, що живуть з ВІЛ, які успішно завершили лікування ТБ, можуть отримувати ПЛІ ще протягом 6 місяців. | 4. Усі діти, що живуть з ВІЛ, які успішно пройшли курс лікування ТБ, можуть отримувати ПЛТ.*(Стилістичне редагування)* |
| **ВІЛ-негативні побутові контакти** | **Побутові контакти (незалежно від ВІЛ-статусу)** |
| Дітям віком до 5 років з негативним ВІЛ-статусом, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національної настанови, слід проводити ПЛТ. | 5. У дітей віком до 5 років, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національної настанови, слід проводити ПЛТ навіть в умовах недоступності тестування на ЛТБІ.*(Стилістичне редагування)* |
| У країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ діти, підлітки та дорослі, які мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, повинні систематично проходити тестування та профілактичне лікування ЛТБІ. | *Включено до наведеної нижче рекомендації та супроводжуючого коментаря*6. У дітей віком від 5 років, підлітків та дорослих, що мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національної настанови, можна проводити ПЛТ. |
| У країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ діти віком від 5 років, підлітки та дорослі, які мають побутові контакти з особами із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в яких за результатами клінічного оцінювання або згідно національної настанови не виявлено активної форми ТБ, можуть отримувати ПЛТ. |
| В окремих побутових контактів, що мають високий ризик захворювання на МРТБ, можливим є призначення профілактичного лікування, виходячи з індивідуалізованого оцінювання ризиків та клінічного обстеження. | 7. В окремих побутових контактів, що мають високий ризик захворювання на МРТБ, можливим є призначення профілактичного лікування, виходячи з індивідуалізованого оцінювання ризиків та клінічного обстеження.*(Без змін)* |
| **Інші групи ризику** | **Інші групи ризику** |
| У пацієнтів, які починають анти-ФНП терапію, знаходяться на діалізі, готуються до трансплантації органів чи гематологічної трансплантації або мають силікоз, слід систематично проводити тестування та лікувати ЛТБІ. | 8. В осіб, які починають анти-ФНП терапію, знаходяться на діалізі, готуються до трансплантації органів чи гематологічної трансплантації або мають силікоз, слід систематично проводити тестування та лікування ЛТБІ.*(Стилістичне редагування)* |
| У країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, можна розглядати проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ в ув’язнених, медичних працівників, іммігрантів із країн з високими показниками поширеності ТБ, бездомних та осіб, що вживають наркотичні засоби. | 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.*(Стилістичне редагування; зняття обмежень через встановлення рівня поширеності ТБ)* |
| Проведення систематичного тестування на ЛТБІ не рекомендовано в осіб з цукровим діабетом, осіб, що надмірно споживають алкоголь, курців та осіб з недостатньою масою тіла, якщо їх не включено до наведених вище рекомендацій. | 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.*(Стилістичне редагування)* |
| **B. Алгоритми виключення активної форми ТБ** | **1.2. Алгоритми виключення активної форми ТБ** |
| У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, слід провести скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Особи, в яких відсутні симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати маси тіла або нічної пітливості, навряд чи мають активну форму ТБ; їм слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від отримання ними АРТ. | 11. У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, слід провести скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Особи, в яких відсутні симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати маси тіла або нічної пітливості, навряд чи мають активну форму ТБ; їм слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від отримання ними АРТ.*(Без змін)* |
| Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із симптомів – поточний кашель, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість, можуть мати активну форму ТБ, тому в них слід провести тестування щодо наявності ТБ та інших захворювань, які можуть викликати подібні симптоми. | 12. Дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із симптомів – поточний 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.*(Стилістичне редагування)* |
| ЛЖВ, що отримують АРТ, може бути запропоновано проведення рентгенографії органів грудної клітки та профілактичне лікування за відсутності в них патології у результатах рентгенографії. | 13. ЛЖВ, що отримують АРТ, може бути запропоновано проведення рентгенографії органів грудної клітки та профілактичне лікування за відсутності в них патології у результатах рентгенографії.*(Без змін)* |
| Немовлята та діти, що живуть з ВІЛ, які мають низький показник набору маси тіла, лихоманку чи поточний кашель або мають контакт з випадком ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку щодо наявності ТБ та інших захворювань, що викликають такі симптоми. Якщо захворювання на ТБ виключено після проведення відповідного клінічного оцінювання, цим дітям слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від віку. | 14. Немовлята та діти, що живуть з ВІЛ, які мають низький показник набору маси тіла, лихоманку чи поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку щодо наявності ТБ та інших захворювань, що спричинюють виникнення зазначених симптомів. Якщо захворювання на ТБ виключено після проведення відповідного клінічного оцінювання згідно національної настанови, цим дітям слід запропонувати ПЛТ незалежно від віку.*(Стилістичне редагування)* |
| Відсутність будь-яких симптомів ТБ та патології за результатами рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ у побутових контактів з негативним ВІЛ-статусом віком від 5 років та інших груп ризику до проведення профілактичного лікування. | 15. Відсутність будь-яких симптомів ТБ та патології за результатами рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ у побутових контактів з негативним ВІЛ-статусом віком від 5 років та інших груп ризику до проведення профілактичного лікування.*(Без змін)* |
| **C. Тестування для виявлення ЛТБІ** | **1.3. Тестування для виявлення ЛТБІ** |
| При тестуванні для виявлення ЛТБІ можна використовувати ШТТ або IGRA. | 16. При тестуванні для виявлення ЛТБІ можна використовувати ШТТ або IGRA.*(Без змін)* |
| ЛЖВ, що мають позитивний результат тестування на ЛТБІ, отримують більше користі від профілактичного лікування порівняно до пацієнтів з негативним результатом; тестування на ЛТБІ може бути використано для виявлення таких осіб. | *Включено до зауважень щодо впровадження* |
| Проведення тестування на ЛТБІ за допомогою ШТТ або IGRA не є обов’язковою умовою для початку профілактичного лікування у ЛЖВ або у дітей віком до 5 років, що є побутовими контактами. |
| **D. Варіанти профілактичного лікування ЛТБІ** | **1.4. Варіанти ПЛТ** |
| Для лікування ЛТБІ рекомендовано проведення монотерапії ізоніазидом протягом 6 місяців як у дорослих, так і у дітей у країнах з високими та низькими показниками захворюваності на ТБ. | *Об’єднано в одну рекомендацію, що стосується будь-яких умов*17. Для лікування ЛТБІ незалежно від ВІЛ-статусу рекомендовано такі варіанти: прийом ізоніазиду щодня протягом 6 або 9 місяців, застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щотижня протягом 3 місяців або призначення схеми «ізоніазид плюс рифампіцин» щодня протягом 3 місяців. Також можливим є призначення альтернативних варіантів: застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щодня протягом 1 місяця або прийом рифампіцину щодня протягом 4 місяців. |
| Застосування схеми «рифампіцин плюс ізоніазид» щодня протягом 3 місяців слід пропонувати як альтернативу проведенню монотерапії ізоніазидом протягом 6 місяців для профілактичного лікування у дітей та підлітків віком до 15 років у країнах з високими показниками захворюваності на ТБ. |
| Застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щотижня протягом 3 місяців слід пропонувати як альтернативу монотерапії ізоніазидом протягом 6 місяців для профілактичного лікування у дітей та дорослих у країнах з високими показниками захворюваності на ТБ. |
| Застосування наступних варіантів рекомендовано як альтернатива монотерапії ізоніазидом протягом 6 місяців для лікування ЛТБІ у країнах з низькими показниками захворюваності на ТБ: щоденний прийом ізоніазиду протягом 9 місяців, застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щотижня протягом 3 місяців, застосування схеми «рифапентин плюс ізоніазид» щодня протягом одного місяця, застосування схеми «ізоніазид плюс рифампіцин» щодня протягом 3–4 місяців або прийом рифампіцину окремо протягом 3–4 місяців. |
| В умовах високої поширеності ТБ та високого рівня передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які мають невизначений або позитивний результат ШТТ і навряд чи мають активну форму ТБ, повинні отримати ПЛІ принаймні протягом 36 місяців незалежно від отримання ними АРТ. ПЛІ також слід призначати незалежно від ступеня імуносупресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності. | 18. В умовах високого рівня передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть з ВІЛ, які мають невизначений або позитивний результат тестування щодо наявності ЛТБІ і навряд чи мають активну форму ТБ, повинні отримати ПЛІ з прийомом щодня принаймні протягом 36 місяців. В умовах з високими показниками передачі ТБ ПЛІ з прийомом щодня протягом 36 місяців слід призначати незалежно від отримання ними АРТ, ступеня імуносупресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності згідно національного протоколу. *(Стосується високого рівня передачі ТБ)* |

1. Більш детальну інформацію щодо галузі наукових інтересів, гендерного та географічного розподілення, декларації інтересів та усунення потенційного конфлікту інтересів членів Групи з розробки настанови та Групи зовнішнього рецензування наведено у Додатку 1 (онлайн). [↑](#footnote-ref-1)
2. Порівняння рекомендацій поточного оновлення та рекомендацій настанови 2018 р. наведено у Додатковій таблиці. [↑](#footnote-ref-2)
3. Оскільки головною відмінністю від активної форми ТБ є відсутність симптомів захворювання, а інфекцію не завжди можна вважати латентною, іноді ЛТБІ називають просто «туберкульозною інфекцією». [↑](#footnote-ref-3)
4. Населення, втручання, компаратор, результати (Population, Intervention, Comparator, Outcomes). Нумерацію трьох запитань PICO у поточному оновленні було змінено для надання послідовності запитанням, наведеним у настанові 2018 р. *(16)*. Повний перелік запитань PICO і резюме доказових даних за 2018 та 2019 рр. *див*. у Додатку 2. [↑](#footnote-ref-4)
5. Незалежно від ВІЛ-статусу. [↑](#footnote-ref-5)
6. ВООЗ щорічно проводить оновлення загальних оціночних показників захворюваності на ТБ в усіх країнах *(10)*. [↑](#footnote-ref-6)
7. Недостатній набір маси тіла у цьому документі визначено як зареєстровану втрату маси тіла, дуже низькі показники маси тіла за віковими ознаками (<–3 за шкалою Z), недостатню масу тіла за віковими ознаками (<–2 за шкалою Z), підтверджену втрату маси тіла (>5%) з моменту останнього відвідування або вирівняння кривої зростання. [↑](#footnote-ref-7)
8. Для тестування на ЛТБІ і профілактичного лікування ТБ через <5 років *див.* рекомендації в розділі 1.1 та алгоритм на рисунку 1. [↑](#footnote-ref-8)
9. Виявлення ТБ за результатами тестування біологічного зразку за допомогою мікроскопії мокротиння, культурального дослідження або схваленого ВООЗ молекулярного тесту, наприклад, Xpert®MTB/RIF (тест для діагностики ТБ). [↑](#footnote-ref-9)
10. Більш детальну інформацію буде представлено у практичному посібнику, підготовку якого ВООЗ проводить разом із даною настановою. [↑](#footnote-ref-10)