Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу

Модуль 1: Профілактика

Профілактичне лікування туберкульозу

**Всесвітня організація охорони здоров’я**



Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу.

ISBN 978-92-4-000150-3 (електронна версія) ISBN 978-92-4-000151-0 (друкована версія) ISBN 978-92-4-000267-8 (epub)

**© Всесвітня організація охорони здоров’я 2020 р.**

Деякі права захищені. Це керівництво доступно на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

Згідно з умовами цієї ліцензії копіювання, поширення та адаптація роботи для некомерційних цілей дозволяється за умови відповідного цитування цього керівництва, як зазначено нижче. Використання цього керівництва не означає, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукцію чи послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонене. У разі адаптації керівництва необхідно ліцензувати свою роботу відповідно до умов тієї ж або аналогічної ліцензії Creative Commons. У разі перекладу цього керівництва слід додати наступну відмову від відповідальності разом із запропонованим цитуванням: «Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне англійське видання є обов’язковим і автентичним виданням».

Будь-яке посередництво, що стосується суперечок, що виникають щодо ліцензії, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності.

**Пропоноване цитування.** WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Бібліографічний запис (БЗ).** БЗ доступний на вебсайті http://apps.who.int/iris.

Продажі, права та ліцензування. Щоб придбати публікації ВООЗ, перейдіть за посиланнямhttp://apps.who.int/bookorders. Інформацію щодо подання запитів стосовно комерційного використання та запитів стосовно прав та ліцензування, див. http://www.who.int/about/licensing.

**Сторонні матеріали.** Якщо ви хочете повторно використовувати матеріали з цієї роботи, які належать третім сторонам, наприклад, таблиці, малюнки чи зображення, ви несете відповідальність за визначення необхідності отримання дозволу для цього повторного використання та отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій внаслідок порушення будь-яких сторонніх компонентів у роботі покладається виключно на користувача.

**Загальні відмови від відповідальності.** Використані позначення та подання матеріалів у цій публікації не означають висловлення будь-якої думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи району чи їх органів влади, або щодо розмежування їхніх меж або кордонів. Пунктирні лінії на картах – це приблизні межі, які, можливо, ще не є повністю погодженими.

Згадка про конкретні компанії чи продукцію певних виробників не означає, що ВООЗ затвердила або рекомендує їх, надаючи перевагу іншим виробникам аналогічної продукції, не згаданим у цьому керівництві. За винятком помилок та упущень, назви фірмових продуктів відрізняються початковими великими літерами.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Однак опублікований матеріал поширюється без жодних явних чи неявних гарантій. Відповідальність за інтерпретацію та використання матеріалу покладається на читача. ВООЗ в жодному разі не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок використання цього матеріалу.

Розроблено компанією Inis Communication

Консолідовані

ВООЗ з туберкульозу

Модуль 1: Профілактика

**Профілактичне лікування туберкульозу**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Всесвітня організація охорони здоров’я** |



**Зміст**

**Подяка iv**

**Скорочення та абревіатури VI**

**Визначення VII**

**Основні положення VIII**

**Вступ 1**

1. **Рекомендації 3**
2. **Моніторинг та оцінка 26**
3. **Прогалини у наукових дослідженнях 28**
4. **Список літератури 31**
5. **Додаткова таблиця 38**

**Web-додатки**

Додаток 1. Методи та групи експертів

Додаток 2. Стислий виклад таблиць даних GRADE

Додаток 3. Таблиці доказів для прийняття рішень GRADE

**Подяка**

Розробкою *Консолідованих настанов ВООЗ з туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу* займалися Dennis Falzon, Avinash Kanchar та Matteo Zignol під керівництвом Tereza Kasaeva, директора Глобальної програми ВООЗ протидії туберкульозу. Глобальна програма протидії ТБ ВООЗ із вдячністю визнає внесок усіх експертів, які брали участь у розробці

цих настанов. 1

**Група з розробки керівництва**

Групу з розробки керівництва (GDG) складали: Mohammed Al Lawati (лікар-консультант, Оман); Helen Ayles (відділ інфекційних хвороб та міжнародної охорони здоров’я, Лондонська школа гігієни і тропічної медицини (LSHTM), Лусака, Замбія); Rolando Cedillos (Служба інфекційних хвороб 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 Великої Британії і Північної Ірландії); Yohhei Hamada (Науково-дослідний інститут туберкульозу (RIT), Японська асоціація протитуберкульозної хвороби (JATA), Японія); Anthony D Harries (Міжнародний союз у боротьбі з туберкульозом та захворюваннями легень, Париж, Франція; Лондонська школа гігієни і тропічної медицини, Лондон, Великобританія); Alexander Kay (Медичний коледж Бейлора, Глобальна програма протидії туберкульозу, Есватіні); Nasehi Mahshid (Департамент боротьби з туберкульозом та проказами, Центр контролю за інфекційними хворобами Міністерства охорони здоров’я та медичної освіти, Іран); Alberto Matteelli (Університет Брешії, Центр співпраці ВООЗ щодо боротьби з туберкульозом/ВІЛ та ліквідацією туберкульозу, Італія); Lindiwe Mvusi (Національний департамент охорони здоров’я, Південна Африка); Kuldeep Singh Sachdeva (Національна програма ліквідації туберкульозу, Індія); Nandi Siegfried (Рада з медичних досліджень/Університет Кейптауна, Південна Африка); Ezio Távora dos Santos Filho (Робоча група громадянського суспільства, Бразилія); Marieke van der Werf (Європейський центр профілактики та контролю захворювань, Швеція); Wim Vandevelde (Глобальна консультативна рада з питань туберкульозу, Південна Африка); та Ірина Васильєва (МОЗ, Російська Федерація). Співголовами GDG були Lindiwe Mvusi та Nandi Siegfried. Nandi Siegfried також був методистом GRADE

**Група зовнішнього рецензування**

До складу Групи зовнішнього рецензування (ERG) входили: Connie Erkens (Фонд протидії 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 з боротьби з ТБ та легеневими захворюваннями, Італія); Rohit Sarin (Національний інститут туберкульозних та респіраторних захворювань, Індія); James Seddon (Імперський коледж, Великобританія); Альона Скрахіна (Республіканський науково-практичний центр пульмонології та туберкульозу, Білорусь); та Carrie Tudor (Міжнародна рада медичних сестер, Південна Африка). Особи, які відгукнулися на заклик до відкритого рецензування 1 липня 2019 року теж внесли свої правки до настанов.

**Група з перевірки доказових даних**

Для перевірки та узагальнення фактичних даних настанов були задіяні такі особи:

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

1 Більш детальна інформація щодо галузі наукових інтересів, гендерного та географічного розподілення, декларації інтересів та усунення потенційних конфліктів для членів GDG та ERG наведена в Додатку 1 (онлайн).

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

За підтримки Carmen Figueroa (Департамент ВООЗ з протидії ТБ) та Mario Sánchez (Департамент ВООЗ з боротьби з неінфекційними захворюваннями та запобігання інвалідності, насильству і травматизму) Yohhei Hamada (Науково-дослідницький Інститут з туберкульозу (RIT), Японська асоціація протидії ТБ (JATA), Японія) провели дослідження і склали звіт про систематичний огляд та метааналіз безпечності профілактичного лікування ізоніазидом у період вагітності (PICO 9). Lynne M. Mofenson (Консультант, Департамент ВООЗ з питань протидії ВІЛ-інфекції) презентувала якісний аналіз безпечності застосування ізоніазиду у період вагітності. Для доповнення доказових даних Amita Gupta та Nicole Salazar-Austin (Університет Джона Хопкінса, США) презентували досі неопубліковані дані зі свого дослідження.

**Керівна група Керівництва ВООЗ**

До складу Керівної групи Керівництва ВООЗ входили Annabel Baddeley, Annemieke Brands, Dennis Falzon, Carmen Figueroa, Medea Gegia, Christopher Gilpin, Philippe Glaziou, Avinash Kanchar та Matteo Zignol з Департаменту ВООЗ з протидії ТБ; Françoise Renaud та Satvinder Singh з Департаменту ВООЗ з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу; Andreas Reis з Департаменту інформації, доказових даних та наукових досліджень і 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 є рецензентом цих настанов.

**Інші**

Участь у засіданнях GDG в якості спостерігачів брали: Sevim Ahmedov (Агентство США з міжнародного розвитку, США); Draurio Barreira Cravo Neto (Міжнародний механізм закупівлі ліків, Швейцарія); Anand Date (Центр з контролю та профілактики захворювань, США); Lucia Gonzalez Fernandez (Міжнародне товариство з боротьби зі СНІДом, Швейцарія); Harry Hausler (Система надання допомоги проти ТБ та ВІЛ інфекції, Південна Африка); Cecily Miller (Каліфорнійський університет в Сан-Франциско, США); Surbhi Modi (Центр з контролю та профілактики захворювань, США); Suvanand Sahu (Партнерство «Зупинити туберкульоз», Швейцарія); Anna Scardigli (Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Швейцарія).

ВООЗ висловлює подяку Комітету з розгляду настанов та секретаріату ВООЗ за розгляд та затвердження настанов до публікації посібника.

Джерелом фінансування оновлення настанов на 2019-2020 роки є гранти ВООЗ, які були надані Агентством США з міжнародного розвитку та Російською Федерацією.

|  |  |
| --- | --- |
| **Скорочення та абревіатури** | |
| **1HP** | Щоденне вживання рифапентину та ізоніазиду протягом одного місяця |
| **3HP** | Щотижневе вживання рифапентину та ізоніазиду протягом трьох місяців |
| **3HR** | Щоденне вживання рифампіцину та ізоніазиду протягом трьох місяців |
| **4R** | Щоденна монотерапія рифампіцином протягом чотирьох місяців |
| **6H** | Щоденна монотерапія ізоніазидом протягом шести місяців |
| **9H** | Щоденна монотерапія ізоніазидом протягом дев’яти місяців |
| **АРТ** | Антиретровірусна терапія |
| **БЦЖ** | бацила Кальметта-Герена (вакцина) |
| **ДІ** | довірчий інтервал |
| **ERG** | Група зовнішнього рецензування |
| **GDG** | Група з розробки керівництва |
| **GRADE** | Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій |
| **ВІЛ** | вірус імунодефіциту людини |
| **Нрез-ТБ** | чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз |
| **IGRA** | аналіз на вивільнення гамма-інтерферону |
| **ПЛІ** | профілактичне лікування ізоніазидом (або монотерапія) |
| **ЛТБІ** | латентна туберкульозна інфекція |
| **МР-ТБ** | мультирезистентний туберкульоз |
| **mITT** | модифікована популяція пацієнтів, що почала отримувати лікування |
| **СШ** | співвідношення шансів |
| **PICO** | Популяція – Втручання – Контроль – Результат |
| **ЛЖВ** | люди, які живуть з ВІЛ |
| **ПУПЛТ** | програмне управління профілактичним лікуванням туберкульозу |
| **РКД** | рандомізоване контрольоване дослідження |
| **ВР** | відносний ризик |
| **Риф-ТБ** | рифампіцин-резистентний туберкульоз |
| **ШТТ** | шкірний туберкуліновий тест |
| **ТБ** | туберкульоз |

****Визначення**

*Примітка:* Нижченаведені визначення позначають терміни, що стосуються теми цих настанов. В інших контекстах вони можуть мати різні значення.

**Підліток:** Особа, віком 10-19 років

**Дорослий:** Особа, віком від 19 років

**Бактеріологічно-підтверджений ТБ:** ТБ, який діагностували завдяки аналізу біологічного зразку методом мікроскопії мазків мокротиння, бактеріального посіву або молекулярного тесту, схваленого ВООЗ, наприклад Xpert® MTB/RIF

**Дитина:** Особа, віком до 10 років

**Контакт:** Будь-яка особа, яка мала активний контакт із хворим на туберкульоз

**Дослідження контактів:** Системний процес визначення контактів нульового пацієнта, у яких раніше не було виявлено туберкульозу. Процес дослідження контактів складається з ідентифікації, пріоритизації та клінічної оцінки. Також цей процес включає тест на ЛТБІ для ідентифікації кандидатів, яким необхідне профілактичне лікування ТБ.

Умови з високим ризиком передачі ТБ: Умови з великою кількістю осіб з невиявленою або недіагностованою активною формою ТБ, або ризик наявності інфікованих хворих на туберкульоз та високий ризик передачі туберкульозу. Хворі на туберкульоз мають найвищий рівень поширення інфекції, коли їх не лікують або недостатньо лікують. Поширення інфекції посилюється завдяки процедурам, які супроводжуються утворенням аерозолю та присутністю осіб з високою схильністю до інфікування.

**Побутовий контакт:** Особа, яка знаходилася в одному житловому приміщенні з нульовим пацієнтом одну чи кілька ночей або тривалий час протягом трьох місяців до початку поточного лікування.

**Нульовий пацієнт:** Нещодавно виявлена особа будь-якого віку з новим або рецидивуючим ТБ у конкретному житловому приміщенні або інших схожих умовах, в які, можливо, потрапили інші особи. Нульовий пацієнт – це особа, на якій зосереджено дослідження контактів, але він не обов’язково є вихідним випадком.

**Немовля:** Дитина, віком до 1 року (12 місяців)

**Латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ):** Це стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *M. Tuberculosis* без клінічних проявів захворювання на активну форму 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, що вживають шкідливі чи небезпечні психоактивні речовини, що можуть негативно вплинути на здоров’я, соціальне життя, ресурси та правовий статус.

**Програмне управління профілактичним лікуванням туберкульозу (ПУПЛТ):** Сукупність скоординованих заходів державних та приватних постачальників медичних послуг і громади, спрямовані на збільшення масштабів профілактичного лікування туберкульозу для тих, хто цього потребує.

**Профілактичне лікування туберкульозу (ПЛТ):** Лікування, яке пропонується особам, у яких є можливий ризик розвитку захворювання на ТБ, щоб зменшити цей ризик. Таке лікування називають лікуванням ТБ інфекції, лікуванням ЛТБІ або профілактичним лікування ТБ.

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

**Недостатня маса тіла:** Показник нормальної маси тіла у дорослих становить <18,5, у дітей віком до 10 років за співвідношенням маса/вік – Z-оцінка < –2

**Короткий огляд**

Латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ) – це стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами M. Tuberculosis без клінічних проявів захворювання на активну форму ТБ. Приблизно чверть населення нашої планети інфіковані туберкульозом. Профілактичне лікування туберкульозу (ПЛТ) є одним із основних заходів впливу, рекомендованих ВООЗ для досягнення цілей Стратегії «Зупинити ТБ», які були підтвердженні на нараді високого рівня ООН з туберкульозу у вересні 2018 року. Профілактичне лікування туберкульозу є частиною збільш широкого комплексу профілактичних заходів, передбачених Розділом 1 та 2 Стратегії «Зупинити ТБ», від скринінгу на активну форму ТБ, боротьби з інфекцією, профілактики та лікування ВІЛ та інших супутніх захворювань і інших ризиків для здоров’я, до доступу до єдиної системи охорони здоров’я, соціального захисту та подолання бідності.

В настановах ВООЗ з ЛТБІ розглядається можливість прогресування ТБ до активної форми в певних групах ризику, епідеміологія та тягар ТБ, та ймовірність широкого впливу на здоров'я населення. Ці рекомендації призначенні для працівників міністерств охорони здоров'я та фахівців в області охорони здоров’я, які займаються питаннями ТБ, ВІЛ, інфекційних захворювань та охороною здоров'я матері та дитини. *Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу* за 2020 рік створено на основі попередніх видань. Основними цілями цих настанов було представлення нових даних про короткострокові схеми профілактичного лікування рифампіцином, результати яких було викладено в настанові 2018 року, а також пояснити глобальне застосування цих рекомендацій. Ця настанова замінює попередній документ ВООЗ щодо лікування ЛТБІ у людей з ВІЛ-інфекцією (ЛЖВ), побутових контактів з особами, хворими на туберкульоз та іншими групами ризику.

*Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу* було підготовлено згідно стандартів Комітету з розгляду настанов. Оновлюючи або створюючи нові рекомендації, а також визначаючи їхню ефективність, Група з розробки керівництва (GDG) проаналізувала якість останніх наявних даних про ефективність та шкоду, достовірність доказів, цінності та вподобання, а також питання справедливості, використання ресурсів, прийнятності та можливості реалізації. GDG також розглянула значення найбільш достовірних наявних даних для кожної групи ризику, можливість прогресування у них хвороби від стадії інфікування до активної форми ТБ та захворюваність на активну форму ТБ в порівняні із показниками серед загальної популяції. GDG використовувала принцип, згідно з яким індивідуальна користь має перевагу над ризиком, як ключова рекомендація при тестуванні ЛТБІ та ПЛТ. Для виявлення осіб з найбільшим ризиком розвитку активної форми ТБ, необхідно провести тестування на ЛТБІ. Будь-які додаткові ресурси, які є необхідними для створення посібника, не повинні вважатися перепоною, а навпаки повинні прискорювати програмні дії щодо мобілізації відповідних рівнів фінансування.

18 рекомендацій в *Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу* охоплюють найважливіші етапи в програмному управлінні профілактичним лікуванням ТБ (ПУПЛТ) та відповідають каскаду профілактичної допомоги: ідентифікація групи ризику (ЛЖВ, в рамках лікування ВІЛ, побутові контакти та інші), виключення захворювання на активну форму ТБ, тестування на ЛТБІ, забезпечення лікуванням, контроль небажаних явищ, прихильності до лікування та повного завершення лікування (**Таблиця 1**). Більшість рекомендацій видання 2018 року залишаються незмінними. Зміни, які були введені в 2020 році, в першу чергу стосуються схеми щоденного вживання рифапентину та ізоніазиду протягом 1 місяця та схеми щоденного вживання рифампіцину протягом 4 місяців, які застосовують в якості альтернативних варіантів профілактичного лікування ТБ за будь-яких умов при дотриманні чітко визначених вимог. Поради щодо профілактики лікування ізоніазидом у період вагітності та одночасне лікування рифапентином та долутегравіром наразі відображають результати останніх досліджень. Деякі рекомендації, які раніше були обмежені національним порогом захворюваності на ТБ через побоювання збільшення інтенсивності інфікування ТБ, програмною здатністю виключати активну форму туберкульозу та потребу у ресурсах

|  |
| --- |
| для реалізації нового масштабного проєкту, тепер застосовуються в будь-яких країнах, де існують відповідні умови. У документі виділено операційні обмеження, які країни повинні терміново ліквідувати для досягнення глобальних цілей. Невдовзі після публікації нових настанов, буде випущено операційне керівництво, яке буде містити опис практичних аспектів програмного впровадження оновлених настанов. Ці два видання є модульними компонентами нової консолідованої серії настанов та операційних керівництв, які об'єднають інші нормативні документи ВООЗ щодо туберкульозу. |
| **Таблиця 1. Рекомендації в *Консолідованих настановах ВООЗ з туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу*2** |
| **1.1. Визначення популяцій для проведення тестування на ЛТБІ та профілактичного лікування ТБ** |
| ***Люди, які живуть з ВІЛ*** |
| 1. Дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні проходити профілактичне лікування туберкульозу у межах комплексного пакету допомоги ВІЛ-інфікованим людям. Лікування також слід надавати тим, хто проходить антиретровірусну терапію, вагітним жінкам та тим, хто раніше проходив лікування туберкульозу, незалежно від ступеня імунодепресії та навіть якщо тестування на виявлення ЛТБІ недоступне. |
| 2. Немовлята віком до 12 місяців, що живуть із ВІЛ, які контактують з особою із ТБ та які навряд чи мають активну форму туберкульозу за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, повинні отримувати профілактичне лікування туберкульозу. |
| 3. Дітям віком від 12 місяців, що живуть із ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, слід пропонувати профілактичне лікування туберкульозу як частину комплексного пакету профілактики та допомоги ВІЛ-інфікованим людям, якщо вони живуть в умовах високої передачі ТБ, незалежно від контакту з особою із туберкульозом. |
| 4. Усі діти, що живуть із ВІЛ, які успішно пройшли лікування захворювання на ТБ, можуть проходити профілактичне лікування туберкульозу. |
| ***Побутові контакти (незалежно від ВІЛ-статусу)*** |
| 5. Дітям віком до 5 років, які є побутовими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, слід проводити профілактичне лікування туберкульозу, навіть якщо тест на виявлення ЛТБІ недоступний. |
| 6. Дітям віком від 5 років, підлітками та дорослим, які є побутовими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, можна проводити профілактичне лікування туберкульозу. |
| 7. У вибраних побутових контактів з високим ризиком хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю може бути розглянуто профілактичне лікування на основі індивідуалізованої оцінки ризику та клінічного обґрунтування. |
| ***Інші групи ризику*** |
| 8. Осіб, які починають анти-ФНП терапію, або отримують діаліз, або готуються до трансплантації органів чи гематологічної трансплантації, або мають силікоз, слід систематично перевіряти та лікувати ЛТБІ. |
| 9. Систематичне тестування та лікування ЛТБІ може розглядатися для ув’язнених, працівників охорони здоров’я, іммігрантів з країн з великим тягарем ТБ, бездомних та осіб, що вживають наркотичні засоби. |
| 10. Систематичне тестування та лікування ЛТБІ не рекомендується особам, хворим на діабет, особам, що надмірно споживають алкоголь, курцям та особам із недостатньою вагою, якщо вони також не належать до інших груп ризику, включених у вищезазначені рекомендації. |
| 2 Рекомендації, що містяться в цьому оновленні, порівнюються з рекомендаціями, що містяться в керівних настановах 2018 року в Додатковій таблиці. |

|  |
| --- |
| **1.2. Алгоритми виключення активної форми ТБ** |
| 11. Дорослим та підліткам, що живуть із ВІЛ, слід пройти скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Ті, хто не повідомляють про симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати ваги або нічної пітливості, навряд чи мають активну форму туберкульозу, і їм слід запропонувати профілактичне лікування, незалежно від статусу АРТ. |
| 12. Дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із симптомів поточного кашлю, лихоманки, втрати ваги або нічної пітливості, можуть мати активну форму туберкульозу, і їх слід перевірити на наявність ТБ та інших захворювань та запропонувати профілактичне лікування, якщо активна форма туберкульозу виключена. |
| 13. Особам, що живуть із ВІЛ та проходять АРТ, може бути запропонована рентгенографія органів грудної клітки та профілактичне лікування, якщо у них немає аномальних рентгенографічних результатів. |
| 14. Немовлята та діти, що живуть із ВІЛ, які мають слабкий набір ваги, лихоманку або поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку на наявність ТБ та інших захворювань, що викликають такі симптоми. Якщо захворювання на ТБ виключено після відповідної клінічної оцінки або відповідно до національних керівництв, цим дітям слід запропонувати профілактичне лікування туберкульозу, незалежно від їх віку. |
| 15. Відсутність будь-яких симптомів ТБ та відсутність аномальних результатів рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ серед ВІЛ-негативних побутових контактів віком від 5 років та інших груп ризику до профілактичного лікування. |
| **1.3. Тест на виявлення ЛТБІ** |
| 16. Для тесту на виявлення ЛТБІ може бути використаний шкірний туберкуліновий тест (ШТТ) або аналіз на вивільнення гамма-інтерферону (IGRA). |
| **1.4. Варіанти профілактичного лікування ТБ** |
| 17. Для лікування ЛТБІ незалежно від ВІЛ-статусу рекомендуються такі варіанти: 6 або 9 місяців ізоніазиду щодня або 3-місячна схема рифапентину плюс ізоніазид щотижня, або 3-місячна схема ізоніазиду плюс рифампіцин щодня. 1-місячна схема рифапентину плюс ізоніазид щодня або 4 місяці рифампіцину щодня також можуть бути запропоновані в якості альтернативи. |
| 18. В умовах високого показника передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які мають невідомий або позитивний результат тесту на виявлення ЛТБІ і навряд чи мають активну форму ТБ, мають отримати профілактичне лікування ізоніазидом щодня (ПЛІ) принаймні протягом 36 місяців. ПЛІ щодня протягом 36 місяців слід вводити незалежно від того чи отримує особа АРТ чи ні, та незалежно від ступеня імунодепресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності в умовах з високими показниками передачі ТБ, як визначено національними органами. |



**Основні зміни до керівництва в поточному оновлення**

*(див. також Додаткову таблицю)*

* текст 5 рекомендацій було відредаговано, для того щоб відобразити необхідність їх застосування, незалежно від ступеню тягаря ТБ в країні або певних умовах, і були додані додаткові коментарі, щоб підкреслити наслідки їх використання в умовах, які відрізняються за ступенем тягаря ТБ та кількість необхідних ресурсів
* рекомендації та супутні міркування з профілактичного лікування ТБ у контактів та в групах клінічного і професійного ризику були дещо переформульовані для усунення зайвого акцентування на необхідності їх застосуванні тільки до ВІЛ-негативних осіб
* 3 попередні рекомендації щодо систематичного тестування на ЛТБІ та профілактичного лікування туберкульозу в умовах низького тягаря, у ЛЖВ та побутових контактів у віці до 5 років до початку лікування наразі представлені в якості рекомендацій щодо впровадження
* 1 рекомендація була оновлена шляхом додавання 1HP і 4R в якості варіантів профілактичного лікування туберкульозу в будь-яких умовах
* 3 попередні рекомендації щодо використання 6H, 3HR у осіб віком до 15 років і 3HP в умовах високої поширеності ТБ більше не діють самі по собі, оскільки ці схеми тепер охоплюються однією рекомендацією, в якій зазначені всі прийнятні варіанти профілактичного лікування ТБ в будь-яких умовах
* зміну тривалості щоденного прийому рифампіцину і щоденного прийому рифампіцину плюс ізоніазид з попередньої рекомендації, що становила 3-4 місяці, було спрощено до 4 і 3 місяців, відповідно, що є періодом, на який зазвичай призначаються ці методи лікування
* чотири алгоритми в керівництві 2018 року, що охоплюють ключові моменти прийняття рішення для тестуванням на ЛТБІ та профілактичного лікування туберкульозу в осіб, що знаходяться в групі ризику, замінено одним
* зміст керівних настанов було оновлено шляхом додавання актуальних посилань та останніх даних, наприклад використання рифапентину з долутегравіром та профілактичне лікування ізоніазидом у вагітних жінок з ВІЛ-інфекцією
* прогалини у наукових дослідженнях були усунені з врахуванням останніх перевірених даних

**Вступ**

**1. Довідкова інформація**

Латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ) – це стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *M. tuberculosis* без клінічних проявів захворювання на активну форму ТБ (1)3. Оскільки "золотого стандарту" для виявлення туберкульозу не існує, глобальний масштаб тягаря досі не встановлено; тим не менш, за оцінкою приблизно четверта частина населення світу заражена М. tuberculosis (2), (3). У переважної більшості інфікованих осіб не проявляється жодних ознак чи симптомів захворювання на ТБ та інфекції, хоча у них існує підвищений ризик розвитку активної форми ТБ та інфекції. Декілька досліджень показали, що за останні десятиріччя, в середньому у 5-10 % інфікованих 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). На першому засіданні високого рівня Організації Об'єднаних Націй з питань боротьби із ТБ у 2018 році держави-члени зобов'язалися забезпечити профілактичне лікування ТБ щонайменше у 30 мільйонів осіб в період з 2018-2022 рік: 6 мільйонів людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), 4 мільйони дітей віком до 5 років, які є побутовими контактами осіб з ТБ, та 20 мільйонів інших побутових контактів (6).

Профілактика активної форми ТБ шляхом профілактичного лікування туберкульозу є найважливішим компонентом Стратегії ВООЗ «Зупинити ТБ» та зусиль щодо боротьби з ТБ (7),(8),(9). Ефективність доступного наразі профілактичного лікування ТБ становить від 60% до 90% (1). Разом з тим потенційна користь лікування повинна бути ретельно збалансована з ризиком небажаних явищ, пов'язаних з лікарськими засобами. Масове тестування і лікування ЛТБІ в масштабах всього населення є недоцільним, оскільки ці тести недосконалі, існує ризик серйозної і потенційно фатальної небажаної реакції на лікарські засоби, що тягне за собою високу вартість і недоведений вплив на здоров'я населення. Переваги профілактичного лікування туберкульозу з більшою ймовірністю переважують шкоду для інфікованих осіб, які належать до популяцій, для яких ризик прогресування активної форми захворювання значно вищий, ніж у населення в цілому. Програмне управління профілактичним лікуванням туберкульозу (ПУПЛТ) включає в себе комплексний пакет послуг: виявлення та тестування осіб, які мають пройти тестування, надання ефективного, безпечного лікування таким чином, щоб більшість людей, що лише починають лікування, завершили його без будь-якого ризику або з мінімальним ризиком розвитку небажаних явищ, а також моніторинг та оцінка процесу. ПУПЛТ є частиною збільш широкого комплексу профілактичних заходів, передбачених Розділом 1 та 2 Стратегії «Зупинити ТБ», від скринінгу на активну форму ТБ, боротьби з інфекцією, профілактики та лікування ВІЛ та інших супутніх захворювань і інших ризиків для здоров’я, до доступу до єдиної системи охорони здоров’я, соціального захисту та подолання бідності.

**2. Обґрунтування**

Керівні настанови ВООЗ з ПУПЛТ враховують можливість прогресування ТБ до активної форми в певних групах ризику, здійсненність програми втручань, загальну епідеміологію та тягар ТБ, а також ймовірність широкого впливу на здоров'я населення. Очікується, що вони стануть основою для розробки національних керівних настанов лікування ЛТБІ, адаптованих до місцевих умов. Незважаючи на те, що ці керівні настанови передбачають масове розширення масштабів лікування ЛТБІ на рівні населення, глобальне охоплення втручань все ще дуже низьке навіть в пріоритетних цільових групах.

3 Зважаючи на те, що головна відмінність від активної форми туберкульозу – це відсутність захворювання та враховуючи, що інфекцію не завжди можна вважати латентною, іноді ЛТБІ називають просто «туберкульозною інфекцією».

(10). *Латентна туберкульозна інфекція:* Оновлені і консолідовані настанови з програмного управління, випущені ВООЗ в 2018 році, об'єднали рекомендації, які раніше дещо розрізнялися в декількох інших настановах, для полегшення доступу до останніх правил, які все ще актуальні для ЛЖВ (11), для дітей у віці до 5 років, які є побутовими контактами людей, хворих на ТБ легень (12), для інших контактів хворих на ТБ, і для груп клінічного ризику (13),(14),(15),(16). Крім того, в настановах 2018 року оновили 7 попередніх рекомендації та додали 7 нових. Після публікації цих настанов на початку 2018 року з'явились нові дані, що зумовили необхідність повторного перегляду деяких рекомендацій.

**3. Обсяг оновлення**

У цьому оновленому варіанті настанов розглядаються докази з трьох питань, сформульованих у форматі PICO 4, а саме:

* Чи є безпечним 4-місячне щоденне застосування рифампіцину для осіб будь-якого віку, схильних до ризику розвитку активної форми туберкульозу, в порівнянні з іншими рекомендованими схемами лікування? (PICO 6)
* Чи є безпечним 1-місячне щоденне застосування рифампіцину для осіб будь-якого віку, схильних до ризику розвитку активної форми туберкульозу, в порівнянні з іншими рекомендованими схемами лікування? (PICO 7)
* Чи є профілактичне лікування туберкульозу ізоніазидом таким же безпечним, як і інші профілактичні схеми лікування у вагітних жінок і жінок після пологів? (PICO 9)

На додаток до цих нових питань були переглянуті формулювання деяких рекомендацій, датованих періодом до нинішнього оновлення, а також їх супутні умови для уточнення. Деякі рекомендації, наведені в попередніх настановах, по-різному застосовувалися в країнах і установах з високою і низькою поширеністю ТБ (з використанням порогового значення 100 випадків ТБ на 100 000 населення країни для диференціації), головним чином, через побоювання з приводу зміни інтенсивності фонової передачі ТБ, а також програмного потенціалу для надійного виключення активної форми ТБ і адекватного забезпечення новіших схем лікування і догляду за хворими. У 2019 році GDG, яка підготувала *Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу*, вирішила зробити акцент на цих умовах в рамках реалізації, а не обмежувати рекомендації, засновані на пороговому рівні захворюваності на туберкульоз.

При прийнятті рішень щодо формулювань і сили рекомендацій члени GDG враховували не тільки факти, що свідчать про ефективність і безпеку того чи іншого заходу, а й інші аспекти, важливі як для пацієнта, так і для програми, а саме: цінності, переваги, потреба в ресурсах, витрати, вплив на рівноправність в області охорони здоров'я, прийнятність та доцільність. Детальна інформація про це міститься в Таблицях доказів для прийняття рішень GRADE (Додаток 3).

**4. Цільова аудиторія**

*Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу* – це комплексний набір рекомендацій для ПУПЛТ, призначених для виконавців Стратегії ВООЗ «Зупинити ТБ», а також для країн, які мають намір покласти край ТБ (9). Консолідовані настанови повинні використовуватися в першу чергу в національних програмах протидії ТБ і ВІЛ та охорони здоров'я матері і дитини або їх еквівалентах в міністерствах охорони здоров'я, а також для інших фахівців в області охорони здоров’я, які займаються питаннями ТБ, ВІЛ, інфекційних захворювань та охороною здоров'я матері та дитини. Вони також підходять для співробітників міністерств юстиції, виправних служб та інших державних установ, що надають медичні послуги, включаючи тюремні служби, соціальні служби та імміграційні служби. Настанови також призначені для лікарів державного або приватного секторів, які працюють у сфері протидії ТБ, ВІЛ, інфекційним захворюванням, профілактики, охорони здоров'я дітей та неінфекційних захворювань, таких як хронічні захворювання нирок і рак. Особи, яких ці настанови стосуються безпосередньо, відносяться до груп ризику, для яких рекомендується профілактичне лікування ТБ.

4 населення- втручання - контроль - результат. Нумерацію трьох PICO в нинішньому оновленні було змінено, задля того, аби перемістити їх в послідовність питань, охоплених оновленням настанов 2018 року (16). Повний перелік PICO і резюме фактичних даних за 2018 рік і в поточному оновленні (2019 рік) див. в додатку 2

**1. Рекомендації**

**1.1. Виявлення популяцій для тестування ЛТБІ та профілактичного лікування ТБ**

Серед осіб, інфікованих *M. tuberculosis* ризик прогресування до активної форми ТБ протягом життя, в середньому, становить близько 5-10% (4). Особливо високий ризик серед дітей віком до 5 років та осіб з ослабленим імунітетом (1). Оскільки будь-яке лікування тягне за собою ризик шкоди і можливі витрати, профілактичне лікування ТБ має бути вибірково направлено на групи населення з найбільш високим ризиком прогресування до активної форми ТБ, та які отримають від нього найбільшу користь. При виявленні популяцій підвищеного ризику необхідно враховувати епідеміологію і характер передачі ТБ в країні, щоб оптимізувати лікування для забезпечення надійного захисту. Комплексна індивідуальна клінічна оцінка, що враховує співвідношення користь/ризик для людини, яка отримує лікування, має вирішальне значення. У трьох частинах цього розділу описані рекомендації з лыкування ЛТБІ в групах населення, що вважаються схильними до найбільшого ризику і/або вразливими до несприятливих результатів.

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

|  |
| --- |
| 1. Дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні проходити профілактичне лікування туберкульозу у межах комплексного пакету допомоги ВІЛ-інфікованим людям. Лікування також слід надавати тим, хто проходить антиретровірусну терапію, вагітним жінкам та тим, хто раніше проходив лікування туберкульозу, незалежно від ступеня імунодепресії та навіть якщо тестування на виявлення ЛТБІ недоступне. *(Сильна рекомендація, висока впевненість в оцінках ефекту)* |

***Обґрунтування та докази***

Туберкульоз є найчастішою причиною смерті, пов’язаною зі СНІДом, в усьому світі, незважаючи на прогрес в області доступу до АРТ (17). У 2018 році туберкульоз став причиною близько 251 000 смертей серед ЛЖВ, що становить близько третини всіх смертей від ВІЛ (10). Глобальні дані вказують на те, що ймовірність розвитку активної форми ТБ у ЛЖВ приблизно в 20 разів вище, ніж у осіб, не інфікованих ВІЛ.

Рекомендація щодо профілактичного лікування ТБ у всіх ЛЖВ була вперше опублікована ВООЗ в 2011 році (11). Систематичний огляд 12 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) показав, що профілактичне лікування знижує загальний ризик ТБ на 33% (відносний ризик [ВР] 0,67, 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,51; 0,87) серед 8 578 ЛЖВ (18). Для тих, хто мав позитивний ШТТ, зниження склало 64% (ВР 0,36, 95% ДІ 0,22; 0,61). Хоча це і не є статистично значущим, але зниження склало 14% серед осіб з негативним статусом ШТТ (ВР 0,86, 95% ДІ 0,59; 1,26) та серед людей з невідомим статусом ШТТ (ВР 0,86, 95% ДІ 0,48; 1,52). Однак більшість досліджень в огляді було проведено до того, як АРТ стала доступною, і в даний час все більше даних спостережень та РКД свідчать про ефективність профілактичного лікування туберкульозу у людей, які отримують АРТ. За наявними даними, захворюваність на ТБ висока серед всіх ЛЖВ, які не отримували профілактичного лікування ізоніазидом (ПЛІ), включаючи тих, у кого CD4> 350 на кубічний міліметр і у кого ШТТ негативний (19). Один подвійний сліпий метод РКД, в якій взяли участь 1 329 ЛЖВ, які отримували АРТ, показав, що особи, які отримують АРТ з негативним результатом ШТТ або IGRA-тесту, отримували більше користі від ПЛІ, ніж особи, які одержували ШТТ або мали позитивний результат IGRA-тесту (20).

Дослідження РКД серед 2 056 ЛЖВ показали додаткові переваги профілактичного лікування ТБ та АРТ, які показали зниження як захворюваності ТБ, так і загальної смертності (21), (22). Захисний ефект тривав більше 5 років.

GDG розглянула дані систематичних оглядів і детально обговорила виявлені групи ризику відносно поширеності ЛТБІ, ризику прогресування активної форми ТБ і захворюваності на активну форму ТБ в порівнянні з населенням в цілому. Вони прийшли до висновку, що дані свідчать про явну перевагу систематичного тестування і лікування ЛТБІ для ЛЖВ. Формулювання цієї рекомендації тепер відноситься до тестування на ЛТБІ, а не на ШТТ, враховуючи, що IGRA-тест також є одним з варіантів (див. рекомендацію 16). Профілактичне лікування повинно надаватися дорослим та підліткам, які живуть з ВІЛ, незалежно від їх імунного статусу і від того, чи проходять вони АРТ, при наявності доказів додаткового захисного ефекту від АРТ. Систематичний огляд досліджень, проведених до початку АРТ, показав цінність надання профілактичного лікування відразу після успішного завершення лікування ТБ серед ЛЖВ в країнах з захворюваністю ТБ > 100/100 000 населення (11), (23). Тому профілактичне лікування рекомендується надавати раніше пролікованим пацієнтам з ТБ. Однак не було виявлено даних щодо профілактичного лікування осіб, які успішно завершили лікування мультирезистентного туберкульозу (МР-ТБ) або туберкульозу з широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ). Ефект від повторних курсів профілактичного лікування неясний, і тому справжні консолідовані настанови не надають жодних рекомендацій з цього питання; це є предметом поточних досліджень (наприклад, WHIP3TB (24)). Однак в умовах високого ступеня передачі ТБ рекомендується умовно (25) щодня проводити ПЛІ протягом 36 місяців і більше (див. рекомендацію 18). Відносний ризик передачі ТБ визначається місцевими органами влади на основі ризику контакту (наприклад, захворюваності ТБ, виникнення не діагностованого або не до кінця вилікуваного захворювання, щільності населення, факторів навколишнього середовища) та імунної відповіді організму (див. Визначення (26)).

Вагітні жінки, які живуть з ВІЛ, схильні до ризику зараження туберкульозом, який може мати важкі наслідки як для матері, так і для плоду, з підвищеним ризиком смерті матері та немовляти (27). Вагітність не повинна позбавляти жінок, що живуть з ВІЛ, можливості отримувати профілактичне лікування лікарськими препаратами, які зазвичай використовують для лікування активної форми ТБ, так які є безпечними для використання у період вагітності, такими як ізоніазид і рифампіцин (класифікуються управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (28), (29) в якості категорії вагітності С). **У розділі 1.4** представлена позиція GDG в 2019 році по відношенню до використання профілактичного лікування ізоніазидом у період вагітності на основі оновленого огляду фактичних даних.

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

|  |
| --- |
| 2. Немовлята віком до 12 місяців, що живуть із ВІЛ, які контактують з особою із ТБ та які навряд чи мають активну форму туберкульозу за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, повинні отримувати профілактичне лікування туберкульозу. (Сильна рекомендація, помірна впевненість в оцінках ефекту)  3. Дітям віком від 12 місяців, що живуть із ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, слід пропонувати профілактичне лікування туберкульозу як частину комплексного пакету профілактики та допомоги ВІЛ-інфікованим людям, якщо вони живуть в умовах високої передачі ТБ, незалежно від контакту з особою із туберкульозом. (Сильна рекомендація, низька впевненість в оцінках ефекту)  4. Усі діти, що живуть із ВІЛ, які успішно пройшли лікування захворювання на ТБ, можуть проходити профілактичне лікування туберкульозу. (Умовна рекомендація, низька впевненість в оцінках ефекту) |

***Обґрунтування та докази***

Дані рекомендації вперше були опубліковані ВООЗ у 2011 році (11). Систематичний огляд, проведений щодо первинних настанов, включав два дослідження, обидва з яких були проведені в Південній Африці. Одне з них припускало

значне зниження смертності та захисту від туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих дітей, які отримували ізоніазид протягом 6 місяців (30). Однак в ході інших РКД не було виявлено позитивних результатів профілактичного лікування ВІЛ-інфікованих немовлят, виявлених в перші 3-4 місяці життя, у яких не було відомого контакту з активною формою ТБ і які були швидко поміщені на АРТ та ретельно відстежувалися щомісяця на предмет нового контакту з ТБ або іншого захворювання [31]. Лише декілька РКД обирали дітей для проходження АРТ. Дослідження АРТ показало, що у 167 дітей, які проходили профілактичне лікування ТБ, захворюваність ТБ була нижчою, ніж у тих, хто його не проходив, проте ця різниця не була статистично значущою (ВР 0,51, 95% ДІ 0,15; 1,75) (32). Дослідження групи людей передбачало додатковий захисний ефект профілактичного лікування у дітей, які отримують АРТ (33).

Для немовлят у віці до 12 місяців, що живуть з ВІЛ, група з розробки керівництва зазначила, що профілактичне лікування ТБ має надаватися тільки тим немовлятам, які в минулому контактували з особою, що живе з ТБ, і не хворіють на туберкульоз, згідно з дослідженнями, проведеними відповідно до національних керівництв, в зв'язку з обмеженістю даних про користь. GDG наполегливо рекомендує профілактичне лікування ТБ у дітей віком до 12 місяців (і більше), що живуть з ВІЛ та не мають жодних клінічних проявів хвороби характерної для активної форми ТБ, не дивлячись на низьку якість доказових даних, в зв'язку з очевидними перевагами, які спостерігаються у дорослих з ВІЛ, та високим ризиком розвитку активної форми ТБ серед ЛЖВ. Діти від 12 місяців, що живуть з ВІЛ та мають клінічні прояви або контактуючі, повинні пройти подальшу оцінку і лікування активної форми ТБ або ЛТБІ, як показано на **Рис. 1**).

GDG зазначила, що, хоча дані про ефективність профілактичного лікування дітей, які отримують АРТ, обмежені, вони є біологічно правдоподібними, враховуючи дані щодо додаткових ефектів у дорослих з ВІЛ, які проходять АРТ. ПЛТ рекомендується для дітей, які живуть з ВІЛ, незалежно від того, проходять вони АРТ чи ні.

Досі не існує доказів щодо цінності профілактичного лікування у дітей, які живуть з ВІЛ після успішного завершення лікування ТБ. Однак діти, що живуть з ВІЛ та схильні до ризику повторного інфікування, отримають користь від профілактичного лікування. Тому, керуючись судженням, GDG умовно рекомендує дітям які живуть з ВІЛ та які успішно пройшли лікування від туберкульозу і проживають в умовах з високим рівнем передачі ТБ (за визначенням національних органів влади; див. також **Визначення**), пройти курс профілактичного лікування ТБ. Його можна розпочати відразу після останньої дози протитуберкульозного лікування або пізніше, відповідно до клінічного висновку.

**Побутові контакти легеневого ТБ5**

|  |
| --- |
| 5. Дітям віком до 5 років, які є побутовими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, слід проводити профілактичне лікування туберкульозу, навіть якщо тест на виявлення ЛТБІ недоступний. (Сильна рекомендація, висока впевненість в оцінках ефекту)  6. Дітям віком від 5 років, підлітками та дорослим, які є побутовими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, можна проводити профілактичне лікування туберкульозу. (Умовна рекомендація, низька впевненість в оцінках ефекту) |

***Обґрунтування та докази***

Перша рекомендація була опублікована ВООЗ в 2015 році, а друга - в 2018 році (13), (16). Систематичний огляд, проведений для керівних настанов 2015 року, був оновлений у 2018 році з акцентом на побутові контакти в країнах де захворюваність ТБ > 100 / 10 000 населення (13), (14) (див. PICO 1 в **Додатку 2**). Мета огляду - визначити поширеність ЛТБІ, прогресування активної форми ТБ та кумулятивну поширеність активної форми ТБ серед побутових контактів, поділених за віком. Інші

5 Незалежно від ВІЛ-статусу

19 досліджень, які були опубліковані у 2014-2016 років теж додані до оновлених настанов. Хоча розглянуті докази стосувалися ВІЛ-негативних контактів з дітьми, дітей, які живуть з ВІЛ та які мають побутові контакти з особами з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, також повинні отримувати дослідження і лікування за необхідності. Таким чином, формулювання цієї рекомендації було дещо змінене в оновленому варіанті з метою усунення необґрунтованих обмежень на її застосування лише до ВІЛ-негативних дітей.

Поширеність ЛТБІ є вищою серед дітей, підлітків віком від 15 років та дорослих, ніж серед дітей у віці до 5 років, що мають найбільший ризик розвитку активної форми ТБ. У порівнянні з дітьми віком до 5 років, які мають побутові контакти, сукупні коефіцієнти ризику розвитку активної форми ТБ були нижчими у дітей віком від 5 до 15 років (0,28, 95% ДІ 0,12; 0,65, чотири дослідження) та у дітей віком від 15 років (0,22, 95% ДІ 0,08; 0,60, три дослідження). Всі побутові контакти, незалежно від їх віку або статусу ЛТБІ, піддавалися значно більшому ризику розвитку активної форми ТБ, ніж населення в цілому (Табл. 2).

**Таблиця 2. Об'єднані оцінки ризику розвитку активної форми ТБ серед побутових контактів, поділених за віком та базовим статусом ЛТБІ в порівнянні з населенням в цілому**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вік (роки)** | **позитивний показник ЛТБІ**  **в початковому стані** | | | | **незалежно від початкового**  **стану ЛТБІ** | | | |
| **Подальше спостереження**  **< 12 місяців** | | **Подальше спостереження**  **< 24 місяців** | | **Подальше спостереження**  **< 12 місяців** | | **Подальше спостереження**  **< 24 місяців** | |
| № дослі­дження | Відношення ризику | № дослі­дження | Відношення ризику | № дослі­дження | Відношення ризику | № дослі­дження | Відношення ризику |
| **Загальна кількість населення** | - | 1.0 (посилання) | - | 1.0 (посилання) | - | 1.0 (посилання) | - | 1.0 (посилання) |
| **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 можуть бути застосовані ВІЛ-негативним і ВІЛ-позитивним дітям. GDG виявила значно вищий ризик розвитку активної форми ТБ у немовлят та дітей раннього віку до 5 років. Крім того, це захворювання може швидко розвиватися у дітей молодшого віку, оскільки вони піддаються найбільшому ризику важкого і поширеного захворювання, що асоціюється з високою захворюваністю і смертністю. Тому, GDG надає сильну рекомендацію для профілактичного лікування дітей віком до 5 років, які мають побутові контакти, незалежно від ВІЛ-статусу та фонової епідеміології ТБ, але тільки після того, як буде виключено захворювання на активну форму ТБ.

Профілактичне лікування також рекомендується іншим віковим групам з побутовими контактами, відповідно до клінічного обґрунтування про співвідношення користь/ризик для окремих осіб, національної та місцевої епідеміології туберкульозу, з особливим урахуванням триваючої передачі туберкульозу. У цій групі було б бажано отримати підтвердження ЛТБІ з використанням або IGRA-тесту, або ШТТ (див. Розділ 1,3). Ґрунтуючись на даних від помірної до високої якості, настанови з ЛТБІ 2015 року наполегливо рекомендують систематичне тестування на ЛТБІ та профілактичне лікування ТБ для контактів незалежно від віку, в країнах з захворюваністю ТБ нижче 100/100 000 населення (13). У даній версії оновлень GDG вважає, що ця рекомендація може бути застосована в будь-якій країні, незалежно від ступеню тягаря ТБ, за умови наявності і надійності тестів на ЛТБІ та виключення активної форми ТБ. Лікування без тесту на ЛТБІ може бути дозволеним, якщо воно відповідає оцінці ризику зараження і розвитку активної форми ТБ в даній ситуації. GDG зазначила, що особа, яка здійснює догляд

повинна мати здатність оцінити інтенсивність впливу, ризик інфікування та повторної інфекції, ризик розвитку активної форми ТБ та виявлення ЛТБІ шляхом тестування, а також здатність оцінити співвідношення користь/ризик від лікування і здатність виключити захворювання на активну форму ТБ до початку лікування.

**Контакти пацієнтів, що мають туберкульоз із множинною лікарською стійкістю**

|  |
| --- |
| 7. У вибраних побутових контактів з високим ризиком хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю може бути розглянуто профілактичне лікування на основі індивідуалізованої оцінки ризику та клінічного обґрунтування. (Умовна рекомендація, дуже низька впевненість в оцінках ефекту) |

***Обґрунтування та докази***

Дана рекомендація додана до оновлення 2018 року. Напередодні, систематичний огляд ефективності профілактичного лікування контактів людей з МР-ТБ, проведений для керівництва з ЛТБІ до 2015 року був оновлений (14).

Оновлений огляд включав 10 досліджень (6 нових та 4 з попереднього огляду), які дозволили порівняти учасників, які отримали профілактичне лікування МР-ТБ, і тих, хто його не отримував (див. PICO 10 в Додатку 2). Мета-аналіз не міг бути проведений через клінічну неоднорідність досліджень. Серед 10 досліджень одне було виключено, оскільки використовувалася тільки монотерапія ізоніазидом, а ще п'ять досліджень були виключені, так як профілактичне лікування туберкульозу пройшли менше 20 учасників. Тому якість доказів було засновано всього на чотирьох дослідженнях. В одному з досліджень не повідомлялося про наявність активної форми ТБ ні під час втручання, ні в контрольній групі (34), в той час як в іншому дослідженні повідомлялося про одну людину з активною формою ТБ через лікарсько-чутливий штамп, який відрізнявся від ймовірного джерела (35). Інші два дослідження стосувалися ефективності профілактичного лікування (36), (37). В одній групі людей, яка складалася з 119 контактів, та ще 104 осіб з ЛТБІ провели профілактичне лікування фторхінолоном, з них 93 (89%) завершили лікування, і в жодного з них не розвинулась активна форма ТБ; у 3 з 15 (20%) осіб, які відмовилися від лікування, розвинувся МР-ТБ (СШ 0,02, 95% ДІ 0,00; 0,39) (36). В іншому дослідженні підтверджений або ймовірний ТБ розвинувся у 2 з 41 (4,9%) дітей, які отримували спеціалізоване профілактичне лікування, та у 13 з 64 (20,3%) дітей, які не отримували належного профілактичного лікування (СШ 0,2, 95 % ДІ 0,04; 0,94) (37).

Більшість ТБ інфекцій у всьому світі пов'язані з чутливими до рифампіцину штамами, проте недавнє моделювання дозволяє припустити, що в майбутньому інфекція МР-ТБ може зрости (38). В цілому, GDG прийшла до висновку, що потенційна користь від цілеспрямованого профілактичного лікування контактів з МР-ТБ, заснованого на індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик, переважує ризик, але визнає невизначеність щодо ефективності втручання в зв'язку з відсутністю даних РКД. GDG підкреслила, що лікування слід розглядати лише після виключення ТБ з відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами і після ретельної оцінки ризику, включаючи інтенсивність впливу, визначеність джерела захворювання, достовірну інформацію про схему медикаментозної резистентності джерела і можливі небажані явища на лікарські засоби. Лікування повинно надаватися тільки побутовим контактам з високим ризиком захворювання (наприклад, дітям, особам, які проходять імуносупресивну терапію, ЛЖВ), у яких надання профілактичного лікування МР-ТБ було б більш прийнятним. Рекомендація може також застосовуватися ВІЛ-негативним особам. Підтвердження інфекції при тестуванні на ЛТБІ зазвичай потрібно виконати до початку лікування.

**Інші групи ризику**

|  |
| --- |
| 8. Осіб, які починають анти-ФНП терапію, або отримують діаліз, або готуються до трансплантації органів чи гематологічної трансплантації, або мають силікоз, слід систематично перевіряти та лікувати ЛТБІ. (Сильна рекомендація, від низької до дуже низької визначеності в оцінках ефекту)  9. Систематичне тестування та лікування ЛТБІ може розглядатися для ув’язнених, працівників охорони здоров’я, іммігрантів з країн з великим тягарем ТБ, бездомних та осіб, що вживають наркотичні засоби. (Умовна рекомендація, від низької до дуже низької визначеності в оцінках ефекту)  10. Систематичне тестування та лікування ЛТБІ не рекомендується особам, хворим на діабет, особам, що надмірно споживають алкоголь, курцям та особам із недостатньою вагою, якщо вони також не належать до інших груп ризику, включених у вищезазначені рекомендації. (Умовна рекомендація, дуже низька впевненість в оцінках ефекту) |

***Обґрунтування та докази***

Дані рекомендації вперше були опубліковані ВООЗ у 2015 році (13). GDG розглянула фактичні дані, отримані в результаті трьох систематичних оглядів, які були проведені для попередніх керівних настанов боротьби з ЛТБІ з метою визначення того, які з 24 визначених груп ризику, схильних до ризику, повинні бути пріоритетними для тестування і лікування ЛТБІ (13 ), (14). Дані про зростання поширеності ЛТБІ, збільшення ризику переходу від ЛТБІ до активної форми ТБ та зростання захворюваності на активну форму ТБ були доступні для наступних 15 груп ризику: контактні особи ТБ у дорослих та дітей, медичні працівники та студенти, ЛЖВ, пацієнти на діалізі, іммігранти з країн де високий ступінь тягаря ТБ (кількість хворих перевищує 100 випадків на 100 000 населення), пацієнти, які починають протитуберкульозне лікування, споживачі наркотичних засобів, ув'язнені, бездомні, пацієнти, які готуються до трансплантації органу або гематології, хворі на силікоз, хворі на діабет, особи, які мають проблеми з надмірним вживанням алкогольних напоїв, курці та особи з недостатньою вагою. Повідомлялося про підвищений ризик прогресування активної форми ТБ в 4 з 15 груп: ЛЖВ; дорослі та діти, які контактують з хворими ТБ; пацієнти на діалізі та особи з недостатньою вагою.

За оцінками групи з питань розвитку, особи з груп клінічного ризику, наприклад, пацієнти, які ініціюють протитуберкульозне лікування, пацієнти, які перебувають на діалізі, пацієнти, які готуються до трансплантації органів або гематології, а також пацієнти з силікозом, матимуть найбільшу користь від тестування та лікування ЛТБІ незалежно від фонової епідеміології туберкульозу. Група з питань розвитку вважає, що переваги профілактичного лікування ТБ для зниження ризику прогресування захворювання, як правило, переважують потенційну шкоду в цих групах, та дає сильну рекомендацію, незважаючи на низьку або дуже низьку якість доказових даних.

GDG прийшла до висновку, що переваги систематичного тестування на ЛТБІ та профілактичного лікування ТБ не завжди переважують шкоду, що наноситься медичними працівниками та студентами, іммігрантами з країн з високим ступенем тягаря ТБ, ув'язненими, бездомними та особами, які вживають наркотичні засоби. Однак група з питань розвитку вважає, що при більш низькому ризику повторної інфекції, користь переважає потенційну шкоду. У 2019 рекомендація було оновлено, щоб зробити її придатною як до країн з високою, так і з низькою поширеністю ТБ за умови, що при ухваленні рішення про систематичне тестування на ЛТБІ та надання профілактичного лікування від ТБ в цих групах населення будуть враховуватися місцева епідеміологія та контекст, інфраструктура охорони здоров'я, можливості надійного виключення активної форми ТБ, будь-який несприятливий вплив на рівність в галузі охорони здоров'я та загальні пріоритети в галузі охорони здоров'я. Очікується велика користь для осіб, недавно інфікованих ТБ, що підтверджується переходом від негативного до позитивного показника в рамках програм IGRA-тесту або ШТТ (див. Розділ 1,3). GDG також зробила висновок про те, що пріоритет може бути відданий недавнім іммігрантам, особливо з країн з більш високим ступенем тягаря ТБ в порівнянні з тими, які знаходяться в приймаючій країні6, особливо в перші кілька років після в'їзду в країну.

Однак, незважаючи на докази збільшення поширеності ЛТБІ та захворювання на активну форму ТБ серед осіб, хворих на діабет, осіб, що надмірно споживають алкоголь, курців та осіб з недостатньою вагою, існує сукупність даних клінічних досліджень щодо оцінки співвідношення користь/ризик систематичного ЛТБІ тестування та ПЛТ.

Вони прийшли до висновку, що систематичне, планове тестування і лікування осіб з таким ризиком саме по собі не може переважити потенційну шкоду, незалежно від фонової епідеміології ТБ. Однак це не слід тлумачити як загальну негативну рекомендацію стосовно будь-якої форми тестування і лікування серед цих популяцій в кожному конкретному випадку.

GDG погоджується з тим, що пріоритетність груп на основі їх ризиків і місцевого та національного контексту буде прийнятною для осіб, що мають ЛТБІ, а також для ключових зацікавлених сторін, включаючи лікарів та керівників програм. Зазначено, що високий ризик передачі ТБ зберігається для певних популяцій, таких як працівники первинної медико-санітарної служби (в т. ч. студенти), ув'язнені (тюремний персонал), іммігранти з районів з більш високим ступенем тягаря ТБ, ніж в приймаючій країні6, бездомні і особи, що вживають наркотичні засоби, які потребують догляду аби користь від лікування була скомпрометована наступною повторною інфекцією. Профілактичне лікування ТБ має добре поєднуватися з іншими профілактичними компонентами програми, спрямованими на виявлення випадків активної форми ТБ, інфекційного контролю та раннього лікування активної форми ТБ (26).

***Міркування щодо впровадження***

У своїх нормативних і планових документах національні органи з ТБ і ВІЛ та інші зацікавлені сторони повинні чітко визначити групи населення, яким необхідно встановити пріоритети для ПУПЛТ. Ця позиція повинна бути спрямована на забезпечення тривалого захисту від прогресування до активної форми ТБ для максимального числа осіб, що входять до групи ризику, тим самим обмежуючи продовження передачі, повторне інфікування та знижуючи захворюваність ТБ з плином часу. Глобальні дії держав-членів на засіданні високого рівня ООН в 2018 році в першу чергу були спрямовані на побутові контакти та ЛЖВ (6). GDG наголошує, що для оцінки співвідношення користь/ризик для осіб, що належать до цих груп, і для максимально ефективного використання ресурсів, слід використовувати найкращі наявні дані. Це може надати економію для всієї системи охорони здоров'я. Будь-які додаткові матеріали, які є необхідними для створення посібника, не повинні розглядатися як перепона, а навпаки повинні прискорювати програмні дії щодо мобілізації відповідних рівнів фінансувань. GDG наголосила на значенні АРТ в профілактиці ТБ у ЛЖВ, які прагнуть загального доступу до АРТ відповідно до політики ВООЗ (39).

Профілактичне лікування ТБ для ЛЖВ має бути основним компонентом комплексного пакету ВІЛ-допомоги і має бути в першу чергу відповідальністю національних програм з ВІЛ/СНІДу та ВІЛ-сервісних організацій (39), (40). Догляд повинен бути скоординований із службами охорони здоров'я, відповідальними за боротьбу з ТБ. Його слід розглядати як один із всеосяжних комплексних заходів. Також очікується, що деякі побутові контакти та інші особи, які мають право на профілактичне лікування ТБ (наприклад, особи, які отримують діаліз, ув'язнені), також будуть ВІЛ-позитивними і тому потребуватимуть індивідуальної уваги, щоб звести до мінімуму ймовірність розвитку активної форми ТБ.

Перед початком профілактичного лікування ТБ бажано підтвердити наявність ЛТБІ з використанням або IGRA-тесту, або ШТТ і виключити активну форму ТБ за допомогою рентгенографії грудної клітки. У ситуаціях, коли ці тести недоступні для профілактичного лікування ТБ, не слід відмовляти в такому лікуванні особам, які мають на це право, якщо активне захворювання було виключено тільки за клінічними показаннями (див. Розділ 1,2).

Слід ретельно планувати можливості програми по наданню профілактичного лікування МЛС-ТБ на додаток до інших заходів в рамках Ініціативи з протидії ТБ і малярією. Надання компонента щодо МР-ТБ в рамках ПУПЛІ вимагає наявності всіх необхідних ресурсів, в тому числі можливостей для виключення активної форми ТБ, проведення якісного тестування на лікарську сприйнятливість (в разі передбачуваного джерела), доставки необхідних ліків і ретельного моніторингу на наявність небажаних явищ і на виникнення активного захворювання. Вибір профілактичного лікування МР-ТБ розглядається далі в Розділі 1,4.

Виявлення осіб для тестування на ЛТБІ і профілактичного лікування ТБ піднімає ряд етичних питань (41), (42). По-перше, латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ) - це безсимптомний та неінфекційний стан. Це відрізняє етичні зобов'язання від тих, які пов'язані з активною формою ТБ. Наприклад, відсутність негайного ризику передачі робить неетичним обмеження пересування хворих на ТБ, які відмовляються від лікування. Брак доказів на користь систематичного тестування і лікування в певних

6 Оціночні показники захворюваності ТБ для всіх країн щорічно оновлюються ВООЗ (10).

групах населення (наприклад, особи, які страждають на діабет або мають недостатню вагу) не повинна зупиняти спроби надання профілактичного лікування особам з такими захворюваннями, які, як вважається, схильні до підвищеного ризику прогресування. По-друге, відсутність тестів, які могли б виміряти індивідуальний ризик розвитку активної форми ТБ, може являти собою проблему для передачі інформації. Інформована згода вимагає ефективної, адекватної комунікації з кожною людиною про невизначеність поточних тестів на ЛТБІ щодо прогнозу прогресування активної форми ТБ, індивідуальних варіацій хворого та очікуваного захисного ефекту від лікування в порівнянні з несприятливими реакціями. Належні механізми отримання проінформованої згоди повинні відповідати міжнародним стандартам в галузі прав людини та враховувати різні мови, навички грамотності, а також правовий статус. Про ризик і невизначеність слід повідомляти таким чином, щоб це було прийнятно з культурної та мовної точок зору для осіб, в тому числі для тих, чия рідна мова є іноземною для місцевого середовища, для дітей, а також для осіб, які перебувають у в'язниці. Зворотній зв'язок з пацієнтами, зібраний під час скринінгових програм є корисним для обґрунтування реалізації. По-третє, ЛТБІ непропорційно великою мірою впливає на окремих осіб та групи осіб, які вже знаходяться в несприятливому становищі, зокрема, через хворобу, соціально-економічний статус або правовий статус. Тому необхідно докласти зусиль для подолання існуючих нерівностей у доступі до послуг та дотримання прав людини, щоб уразливість цільових груп не перешкоджала їх доступу до скринінгу та лікування та не порушувала їхні права. Будь-які втручання для вразливих груп, включаючи засуджених, ув’язнених, та дітей, повинні включати заходи для мінімізації ризику стигматизації, такі як захист конфіденційності персональних даних та інформована згода. GDG звертає увагу, що статус особи - позитивний результат тесту на виявлення ЛТБІ або отримання профілактичного лікування ТБ - не повинен впливати на процедуру імміграції або ставати причиною відмови у в'їзді. Це слід відобразити в чинних законах чи інших політичних положеннях. Особи повинні проходити тестування на ЛТБІ і отримувати профілактичне лікування від ТБ в суворій прихильності до лікування з правами людини і етичними міркуваннями (43). На завершення, політика повинна бути оцінена безпосередніми споживачами з етичної точки зору, а погляди та досвід заражених популяцій, зібрані після впровадження, щодо врахування можливих неочікуваних наслідків та забезпечення доказів, на яких вони ґрунтуються, мають залишатися актуальними(44). Лікування ЛТБІ, орієнтоване на пацієнта, передбачає надання належної допомоги, не наражаючи маргіналізовані та вразливі популяції на додаткові проблеми; воно зосереджене на аспектах прав людини під час лікування ТБ таким чином, аби в законодавстві, політиці та практиці були відповідні гарантії для мінімізації додаткової знаків, дискримінації, порушення фізичної недоторканності або обмеження свободи пересування; люди, яким пропонується тестування і лікування, усвідомлюють невизначеність пов'язану з процесом отримання допомоги. Ці керівництва найкраще визначають встановлені принципи прав людини, такі як згода, непримушення, конфіденційність(42).

**1.2. Виключення активної форми туберкульозу**

Пропонування профілактичного лікування хворому на активну форму ТБ може затримати лікування захворювання та сприяти появі медикаментозної резистентності. Виняток активної форми туберкульозу до початку профілактичного лікування є одним з найважливіших етапів в лікуванні ЛТБІ. У цьому розділі пропонуються підходи до виключення активної форми ТБ та діагностики ЛТБІ у осіб, схильних до ризику інфікування, відповідно до ключових моментів прийняття рішення, а саме: ВІЛ-статусу, симптомів, побутових контактів, інших факторів ризику, віку, результатів тестів на ЛТБІ та аномалій при рентгенографії грудної клітки (**Рис. 1**). Також коротко обговорюються докази і рекомендації, що лежать в основі цих кроків.

**Люди, які живуть з ВІЛ**

|  |
| --- |
| 11. Дорослим та підліткам, що живуть із ВІЛ, слід пройти скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Ті, хто не повідомляють про симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати ваги або нічної пітливості, навряд чи мають активну форму туберкульозу, і їм слід запропонувати профілактичне лікування, незалежно від статусу АРТ. (Сильна рекомендація, помірна впевненість в оцінках ефекту)  12. Дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із симптомів поточного кашлю, лихоманки, втрати ваги або нічної пітливості, можуть мати активну форму туберкульозу, і їх слід перевірити на наявність ТБ та інших захворювань та запропонувати профілактичне лікування, якщо активна форма туберкульозу виключена. (Сильна рекомендація, помірна впевненість в оцінках ефекту)  13. Особам, що живуть із ВІЛ та проходять АРТ, може бути запропонована рентгенографія органів грудної клітки та профілактичне лікування, якщо у них немає аномальних рентгенографічних результатів. (Умовна рекомендація, низька впевненість в оцінках ефекту)  14. Немовлята та діти, що живуть із ВІЛ, які мають слабкий набір ваги7, лихоманку або поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку на наявність ТБ та інших захворювань, що викликають такі симптоми. Якщо захворювання на ТБ виключено після відповідної клінічної оцінки або відповідно до національних керівництв, цим дітям слід запропонувати профілактичне лікування туберкульозу, незалежно від їх віку. (Сильна рекомендація, низька впевненість в оцінках ефекту) |

***Обґрунтування та докази***

Перші 2 рекомендації вже фігурували в керівних настановах 2015 року та були оновлені в 2018 році (13), (16). Третя рекомендація щодо рентгенографії органів грудної клітки була вперше опублікована в 2018 році, оновлюючи позицію, викладену в настановах 2011 року (11). У 2011 році ВООЗ було проведено систематичний огляд та мета-аналіз індивідуальних даних про пацієнтів і рекомендовано правило скринінгу симптомів поєднання поточного кашлю, втрати ваги, нічної пітливості та лихоманки, щоб виключити активну форму ТБ у дорослих і підлітків (45). Огляд показав, що при поширеності туберкульозу в 5% випадків чутливість становить 79%, специфічність - 50%, а негативне прогностичне значення - 97,7%. Більшість ЛЖВ в дослідженнях, включених в систематичний огляд, не отримували АРТ.

Під час оновлення настанов в 2018 році був проведений систематичний огляд з метою порівняння результатів чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у ЛЖВ, які отримували і не отримували АРТ (див. PICO 2 і 3 в Додатку 2 та Таблицю 2 з (46)). В цей аналіз були включені дані 17 досліджень. Загальна чутливість чотирисимптомного алгоритму скринінгу на ТБ у ЛЖВ, які отримують АРТ, склала 51,0% (95% ДІ 28,4; 73,2), а специфічність - 70,7% (95% ДІ 47,7; 86,4); у ЛЖВ, які не отримували АРТ, загальна чутливість склала 89,3% (95% ДІ 82,6; 93,6), а специфічність - 27,2% (95% ДІ 17,3; 40,0). Два дослідження надали дані про додавання до правила скринінгу для ЛЖВ, які перебувають на АРТ, аномальних рентгенограм грудної клітки (47), (48). Загальна чутливість була вищою (84,6%, 95% ДІ 69,7; 92,9), але специфічність була нижчою (29,8%, 95% ДІ 26,3; 33,6) в порівнянні лише з симптоматичним скринінгом.

У всіх дослідженнях середня поширеність ТБ серед ЛЖВ, які отримують АРТ, становила 1,5% (міжквартильний діапазон, 0,6-3,5%). При 1% поширеності ТБ негативне прогностичне значення правила скринінгу симптомів склало 99,3%; додавання аномальних рентгенограм грудної клітки збільшило негативне прогностичне значення на 0,2%. В огляді не було виявлено ніяких досліджень додавання рентгенографії грудної клітки до симптоматичного правила для вагітних жінок.

Відносно немовлят і дітей систематичний огляд керівних настанов 2011 року виявив обмежені дані про найкращий підхід до скринінгу (11). Ґрунтуючись на цих кількох дослідженнях та експертній думці

7 Погане збільшення ваги тут визначається як зареєстрована втрата ваги, дуже низька вага для віку (<-3 Z-норми), недостатня вага (вага для віку <-2 Z-норми), підтверджена втрата ваги (> 5%) з моменту останнього відвідування або вирівнення кривої зростання

попередня GDG рекомендувала правило скринінгу, що складається з поганого збільшення ваги, лихоманки, поточного кашлю та контакту з особою, хворою на ТБ. Ще одна спроба систематичного огляду для оцінки ефективності цього правила скринінгу була зроблена для поновлення в 2018 році. Єдиною виявленою публікацією став аннотаційний звіт про конференцію з дослідження 176 ВІЛ-інфікованих дітей у віці ≤ 12 років, госпіталізованих в Кенії (49). Чутливість дослідження становила 100% (95% ДІ, 76,8; 100,0), а специфічність - 4,3% (95% ДІ, 1,8; 8,7).

GDG підтвердила, що у дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, чотирисимптомний алгоритм скринінгу на ТБ - поточний кашель, лихоманка, втрата ваги або нічна пітливість - дуже корисний для виключення активної форми туберкульозу, незалежно від використання АРТ. Перед початком профілактичного лікування ТБ бажано підтвердити наявність ЛТБІ з використанням IGRA-тесту або ШТТ. GDG зазначила потенційні переваги додавання до цього правила аномальних результатів рентгенографії органів грудної клітки, визнавши при цьому, що поліпшення показників роботи є незначним. Більш того, широке використання рентгенографії органів грудної клітки придасть до правила скринінгу більше хибно-позитивних результатів, що потребують більшої кількості досліджень на предмет ТБ та інших захворювань. Тому GDG підтвердила, що рентгенограма органів грудної клітки може бути додана в якості додаткового дослідження тільки в тому випадку, коли вона не є перешкодою для надання профілактичного лікування ЛЖВ. Це не повинно бути вимогою для початку профілактичного лікування. Хоча не було виявлено жодного дослідження додаткової ролі рентгенографії органів грудної клітки при тестуванні вагітних жінок, GDG зазначає, що вагітні жінки, які живуть з ВІЛ, також можуть отримати користь з цього, якщо буде виявлена передова практика щодо запобігання шкідливого радіаційного опромінення плоду (50).

Немовлята і діти, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на ТБ в рамках стандартної, планової клінічної допомоги, незалежно від того, чи отримують вони профілактичне лікування або АРТ від ТБ. GDG зазначила, що існує менше даних про виконання стандартного правила скринінгу для дітей, що живуть з ВІЛ, в порівнянні з правилом скринінгу для дорослих і підлітків. Єдине дослідження показало, що правило скринінгу симптомів, що використовується в даний час по відношенню до дітей, які живуть з ВІЛ, працює добре, але не було повідомлено ні про одне дослідження, що стосується шкоди або проблем, пов'язаних із застосуванням цього правила, таких як вимоги до ресурсу для його реалізації. Скринінг на основі симптомів, як правило, прийнятний для осіб, які здійснюють доглядають за хворими, і людей і можливий навіть в умовах обмежених ресурсів. У зв'язку з цим, група з розвитку керівництва вирішила дати сильну рекомендацію щодо використання скринінгу симптомів у дітей, що живуть з ВІЛ. У тих, хто має один або кілька симптомів, активну форму ТБ, повинен бути виключений. GDG також зазначила, що лікарі повинні розширити диференційний діагноз, включивши до нього інші захворювання, які можуть викликати кашель, лихоманку і недостатню вагу у дітей з ВІЛ. Якщо оцінка не виявила ознак активної форми ТБ і лікар вирішив не лікувати ТБ, дітям з ВІЛ повинно бути запропоновано профілактичне лікування ТБ, незалежно від їх віку. Однак діти віком до 12 місяців повинні отримувати профілактичне лікування ТБ тільки в тому випадку, якщо у них в минулому був контакт з хворим на ТБ, і активна форма ТБ була виключена відповідно до національних рекомендацій. Керівництво щодо подальшого тестування на ТБ у ЛЖВ, що мають передбачувані клінічні ознаки, доступне в інших джерелах (39).

**Побутові контакти пацієнтів із активною формою туберкульозу**

***Немовлята та діти віком до 5 років8 Обґрунтування та докази***

У 2012 році був проведений систематичний огляд для оцінки чутливості і специфічності різних комбінацій одного або декількох симптомів і/або рентгенографії органів грудної клітки для скринінгу на бактеріологічно підтверджену активну форму ТБ легень у ВІЛ-негативних осіб та осіб з невідомим ВІЛ-статусом (51)9. При оновленні цього огляду для керівних настанов 2018 року було виявлено тільки одне дослідження для дітей молодшого віку (середній вік - 19,2 місяця), в якому були оцінені різні симптоми, такі як втрата ваги і тривалий кашель (52). У цьому дослідженні не обговорювалися значення симптомів для виключення туберкульозу. Повідомлялося, що скринінг на основі симптомів є безпечною і здійсненною стратегією управління контактами

8 Для тестування на ЛТБІ і профілактичного лікування ТБ через <5 років див. Рекомендації в Розділі 1,1 і алгоритм на Рис. 1.

9 Туберкульоз, який діагностували завдяки аналізу біологічного зразку шляхом мікроскопії мазків мокротиння, культивування або молекулярного тесту, схваленого ВООЗ, як наприклад Xpert® MБТ/Риф (тест для діагностики туберкульозу).

у дітей навіть в умовах обмежених ресурсів (53), (54). Модельне дослідження, що використовує високі параметри встановлення ступеня тягаря ТБ, також показало, що надання профілактичного лікування без тестування на ЛТБІ є економічно ефективним для 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 віком від 5 років та інші групи ризику***

|  |
| --- |
| 15. Відсутність будь-яких симптомів ТБ та відсутність аномальних результатів рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ серед ВІЛ-негативних побутових контактів віком від 5 років та інших груп ризику до профілактичного лікування. (Умовна рекомендація, дуже низька впевненість в оцінках ефекту) |

***Обґрунтування та докази***

Ця умовна рекомендація, заснована на доказових даних дуже низької якості, нещодавно опублікована в керівних настановах 2018 року (16). Заснована на систематичному огляді, який використовують для визначення чутливості і специфічності скринінгу на основі симптомів і/або рентгенографії органів грудної клітки для виключення активної форми ТБ у ВІЛ-негативних осіб і осіб з невідомим ВІЛ-статусом для керівних настанов 2015 року (див. PICO 3 в **Додатку 2**) (51). Для ілюстрації різних алгоритмів скринінгу та діагностики, які виключають активну форму ТБ, була побудована проста модель для порівняння наступних 6 критеріїв скринінгу: (I) будь-який симптом ТБ, (II) будь-який кашель, (III) кашель протягом 2-3 тижнів, (IV) рентгенографічна аномалія грудної клітки, яка вказує на ТБ, (V) будь-яка рентгенографічна аномалія грудної клітки та (VI) комбінація рентгенографічною аномалії грудної клітки або будь-якого симптому ТБ. Модель припускає, що поєднання будь-яких рентгенографічних аномалій грудної клітки з наявністю будь-яких симптомів, що вказують на ТБ (тобто будь-який кашель будь-якої тривалості, кровохаркання, лихоманка, нічне потовиділення, втрата ваги, біль у грудях, задишка та втома), дало б найбільшу чутливість (100%) і негативне прогностичне значення (100%) для виключення ТБ. Напередодні поновлення керівних настанов в 2018 році цей огляд був оновлений з акцентом на побутові контакти віком ≥ 5 років з пацієнтами, які мають ТБ легень в країнах з високим ступенем тягаря ТБ (56). У семи дослідженнях, які оцінюють точність «будь-яких CXR-аномалій", сукупна чутливість становила 94,1% (95% ДI 85,8-97,7), а сукупна специфічність - 86,8% (95% ДІ 79,7-91,7). При гіпотетичній чисельності населення в 10 000 ВІЛ-негативних осіб і при поширеності ТБ 2%, використання будь-яких симптомів ТБ само по собі помилково класифікує 54 хворих на ТБ, які не мають активну форму ТБ, і їм буде запропоновано профілактичне лікування ТБ. Використання будь-якої аномальної рентгенографії органів грудної клітки навпаки призведе до того, що 12 хворим ТБ буде запропоновано профілактичне лікування. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ плюс будь-які аномальні результати рентгенографії органів грудної клітки не призведуть до того, що жодному пацієнтові з активною формою ТБ не буде запропоновано неправильне профілактичне лікування. При поширеності ТБ в 2% випадків для використання будь-яких симптомів ТБ необхідно буде обстежувати 16 додаткових пацієнтів, які не хворіють ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ, в той час як для використання будь-якої аномальної рентгенографії органів грудної клітки необхідно буде обстежувати 7 додаткових пацієнтів, які не хворіють на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ. Використання комбінації будь-яких симптомів туберкульозу плюс будь-які аномальні результати рентгенографії органів грудної клітки збільшать число осіб, які потребують обстеження на ТБ, до 15 додаткових пацієнтів, які не хворіють на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ.

У підсумку слід зазначити, що алгоритм скринінгу, який використовує будь-які симптоми ТБ та будь-які аномальні результати рентгенографії органів грудної клітки, швидше за все, забезпечить високу чутливість. Це означає, що відсутність будь-яких симптомів ТБ і рентгенографічна аномалія органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми легеневого ТБ до початку профілактичного лікування ТБ серед осіб, які перебувають в побутових контактах.

GDG виявила недолік нових даних та узгодила продовження використання існуючих симптоматичних алгоритмів для немовлят і дітей, які мають побутові контакти з особою, хворою на ТБ. GDG знову наголосила, що в національних настановах має бути зазначено, які дослідження необхідні для виключення активної форми ТБ. Зазначається, що скринінг контактів з дітьми може включати тестування на ЛТБІ і рентгенографію органів грудної клітки, хоча відсутність таких досліджень не повинно бути перешкодою ні для діагностики активної форми ТБ, ні для надання профілактичного лікування. При відсутності цих тестів однієї клінічної оцінки

досить для прийняття рішення про початок профілактичного лікування ТБ, особливо для побутових контактів віком від 5 років з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень.

GDG прийшла до висновку, що скринінг симптомів з додаванням або без додавання рентгенограми органів грудної клітки повинен бути прийнятним для окремих осіб і керівників програм. Рентгенографія органів грудної клітки може підвищити впевненість медичних працівників в тому, що активна форма ТБ виключена, і зменшити побоювання, що профілактичне лікування ТБ здійснюється неналежним чином.

**Міркування щодо впровадження**

На Рис. 1 представлений алгоритм тестування і лікування ЛТБІ з окремими точками входу для ЛЖВ, побутових контактів або інших осіб, схильних до ризику виникнення ЛТБІ.

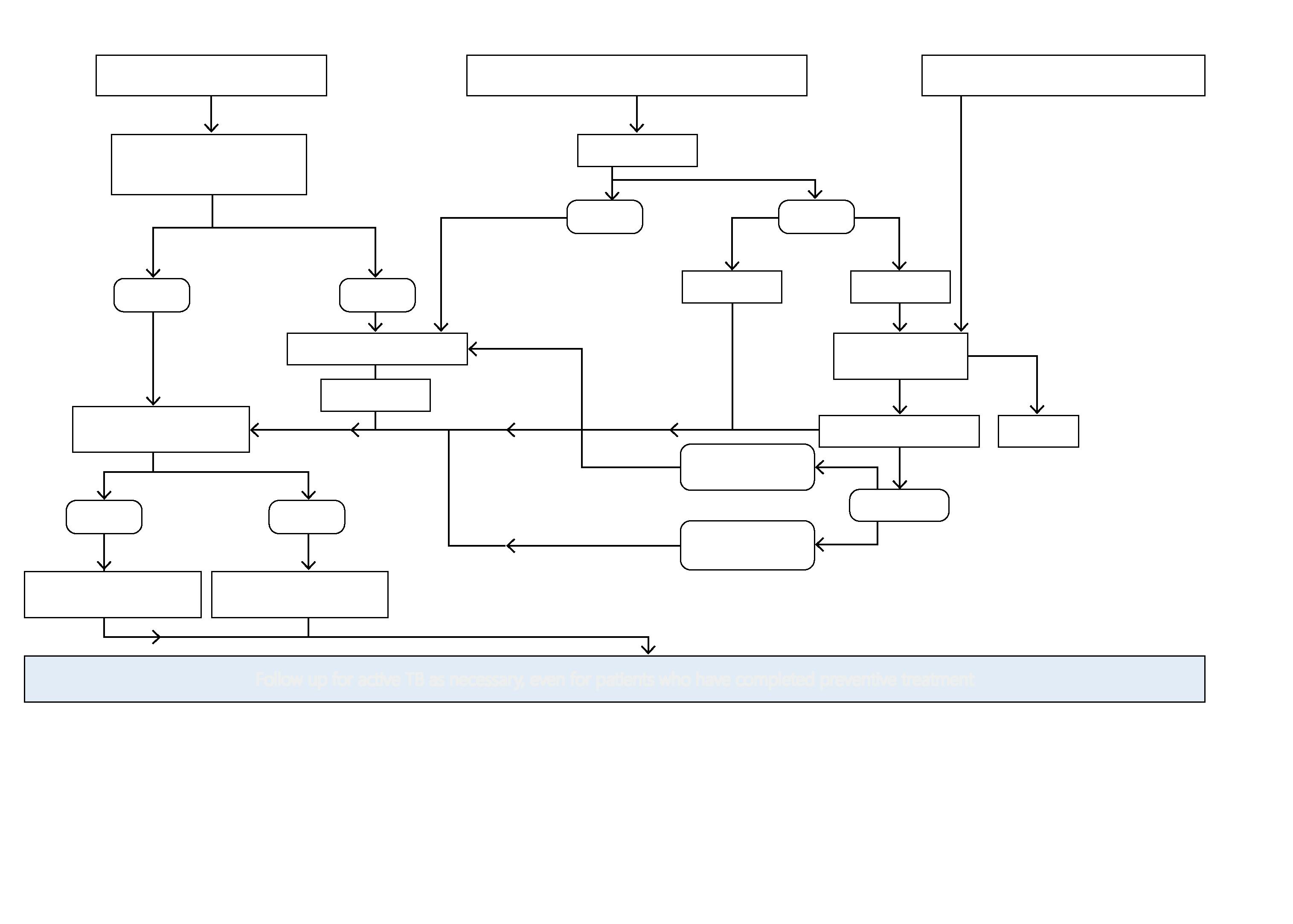
Чотирисимптомний алгоритм скринінгу на ТБ рекомендується застосовувати ЛЖВ при кожному відвідуванні медичної установи або контакті з медичним працівником, щоб забезпечити раннє виявлення активної форми туберкульозу. Корисними можуть бути і інші клінічні ознаки (наприклад, поганий набір ваги у вагітних жінок). Інші захворювання, які викликають будь-який з чотирьох симптомів, повинні бути досліджені відповідно з національними керівними настановами і належної клінічної практики. Особи, у яких не виявили активної форми ТБ, повинні пройти профілактичне лікування.

У тих випадках, коли рентгенографія або експертне тлумачення недоступні, відсутність будь-яких симптомів ТБ само по собі може вважатися достатнім до початку профілактичного лікування ТБ. Це забезпечує найвищу чутливість серед правил скринінгу, заснованих на симптомах, а його негативна прогностична цінність висока в більшості випадках. Додавання до правила скринінгу симптомів аномальних рентгенограм органів грудної клітки підвищить вимоги до матеріально-технічного забезпечення та інфраструктури, витрати для окремих осіб і медичних служб, а також потреб в кваліфікованому персоналі. Оптимальна частота рентгенографії органів грудної клітки при регулярному скринінгу ЛЖВ на ТБ не визначена. Проведення рентгенографії органів грудної клітки на додаток до скринінгу симптомів при кожному відвідуванні є значним тягарем для людини і системи охорони здоров'я. Місцеві органи влади повинні визначати його застосування і періодичність з урахуванням місцевої епідеміології, інфраструктури і ресурсів охорони здоров'я. Для інтерпретації рентгенограми органів грудної клітки потрібні радіологи або інші навчені працівники охорони здоров'я.

GDG зазначила, що рентгенограма органів грудної клітки не повинна бути обов'язковою умовою або бар'єром для початку профілактичного лікування ТБ у ЛЖВ через потребу в додаткових ресурсах, враховуючи граничний виграш в негативній прогностичній величині. І навпаки, у ЛЖВ з низькою кількістю CD4 може розвинутися активна форма ТБ, незважаючи на звичайну рентгенографію органів грудної клітки. ЛЖВ, у яких є будь-який з чотирьох симптомів або аномальні результати рентгенографії органів грудної клітки, можуть мати активну форму ТБ і повинні бути досліджені на предмет туберкульозу та інших захворювань. В якості початкового діагностичного тесту слід використовувати Xpert® MБТ/Риф.

Профілактичне лікування не повинно відкладатися у людини, яка не має симптомів ТБ, проте має ризик зараження, якщо тестування на ЛТБІ і/або рентгенограма грудної клітки недоступні. Не виключено, що деякі люди можуть мати два ризику (наприклад, ЛЖВ, які також контактують з хворими на ТБ), в цьому випадку необхідно буде адаптувати поділ пацієнтів, показаний на рисунку.

Вкрай важливо забезпечити належне подальше спостереження та оцінку щодо ТБ та інших захворювань у побутових контактах з аномальними рентгенографіями органів грудної клітки або симптомами ТБ. Дослідження слід проводити відповідно до національних керівних настанов та належної клінічної практики. Особи, у яких не виявили активної форми ТБ, повинні пройти профілактичне лікування. Хоча тестування на ЛТБІ не є вимогою для початку профілактичного лікування ТБ, воно може бути проведено в рамках скринінгу на відповідність кваліфікаційним критеріям там, де це можливо (див. Розділ 1,3). Попередній анамнез ТБ або профілактичне лікування ТБ не повинні бути протипоказанням для профілактичного лікування в разі контакту, після виключення повторного інфікування. Такі особи, в тому числі особи з фіброзними радіологічними ураженнями, можуть бути схильні до підвищеного ризику прогресування (57), (58). Вибір профілактичного лікування ТБ також залежить від наявності протипоказань (наприклад, активного гепатиту; симптомів периферичної нейропатії при лікуванні ізоніазидом) або ймовірності взаємодії лікарських засобів (див. Розділ 1,4).



**Рис. 1. Алгоритм тестування ЛТБІ та профілактичного лікування ТБ у осіб з групи ризику**

**ВІЛ-позитивні**

**Побутовий контакт**

**Інша група ризику3**

**Будь-який симптом**1 поточного

кашлю або лихоманки або втрати ваги

або нічної пітливості

**Симптоматичне лікування**2

**ТАК**

**НІ**

**до 5 років**

**більше 5 років**

**НІ**

**ТАК**

**Дослідити на наявність активної форми туберкульозу**

**ШТТ або IGRA**

**Без активної форми туберкульозу**

**Профілактичне лікування**

**протипоказане?**4

**Позитивний або недоступний**

**Негативний**

**Аномальний**

CXR6

**ТАК**

**НІ**

**Нормальний**

**недоступний**

**Надати профілактичне лікування**5

**Відкласти профілактичне лікування**

За необхідності спостереження за активною формою туберкульозу, навіть для пацієнтів, які пройшли профілактичне лікування

1. Вік до 10 років, будь-який поточний кашель або лихоманка або наявність в анамнезі контакту із хворим на ТБ, або підтвердження про втрату ваги або підтверджена втрата ваги на > 5 % з моменту останнього відвідування або вирівнювання кривої росту або шкали вага/вік < -2 Z-бали. Немовлята без симптомів віком до 1 року з ВІЛ лікуються від ЛТБІ лише в тому випадку, якщо вони є побутовими контактами хворих на ТБ. ШТТ або IGRA можуть визначити ЛЖВ, які отримають найбільшу користь від профілактичного лікування. Рентгенографія органів грудної клітки (РОГК) може використовуватись для ЛЖВ, які проходять АРТ до початку лікування ЛТБІ.
2. Будь-який кашель, лихоманка або нічні пітливості, кровохаркання, втрата ваги, біль у грудях або задишка або втома. У дітей віком до 5 років також не має бути анорексії, затримки у розвитку, неправильного харчування, зниження активності або грайливості та у них не має бути симптомів.
3. Включаючи силікоз, діаліз, анти-ФНП терапію, підготовку до трансплантації чи інші ризики у національних керівництвах.
4. У тому числі гострий або хронічний гепатит; периферична нейропатія (якщо застосовується ізоніазид); регулярне та надмірне споживання алкоголю. Вагітність або попередній ТБ в анамнезі не є протипоказаннями.
5. Режим вибирається виходячи з віку, штаму (чутливого до ліків чи іншого), ризику токсичності, доступності та уподобань.
6. РОГК, можливо, була здійснена раніше, як частина інтенсивного виявлення випадків ТБ.

**1.3. Тестування на виявлення латентної туберкульозної інфекції**

Тестування на виявлення ЛТБІ підвищує впевненість в тому, що пацієнти, яким призначено лікування, матимуть позитивний результат. Однак не існує стандартного тесту для діагностики туберкульозної інфекції. Обидва доступних тести - ШТТ та IGRA - є непрямими і вимагають компетентної імунної відповіді для виявлення осіб, інфікованих ТБ. Позитивний результат тесту за будь-яким методом сам по собі не є надійним показником того, що у особи спостерігається прогресування захворювання на ТБ. Докази та рекомендації тестування на ЛТБІ розглядаються в цьому розділі.

|  |
| --- |
| 16. Для тесту на виявлення ЛТБІ може бути використаний шкірний туберкуліновий тест (ШТТ) або аналіз на вивільнення гамма-інтерферону (IGRA). (Сильна рекомендація, дуже низька впевненість в оцінках ефекту) |

***Обґрунтування та докази***

Дані рекомендації вперше були опубліковані в керівних настановах ВООЗ у 2018 році (16). Попередній систематичний огляд був оновлений з метою порівняння прогностичних показників IGRA та ТБТ для виявлення випадкової активної форми туберкульозу в країнах, де захворюваність ТБ > 100 / 10 000 населення (59). У дослідження були включені тільки ті дані, в яких ШТТ порівнювався з IGRA серед того ж самого населення (дослідження "обличчям до обличчя"). Було оцінено відношення ризику для ТБ для людей, у яких тестування було позитивним, і для тих, у кого тестування з ШТТ та IGRA було негативним (див. Резюме фактичних даних GRADE щодо PICO 4 в Додатку 2).

Було виявлено 5 перспективних досліджень захворювання, в яких взяли участь в цілому 7 769 осіб; 4 з них були виявлені нещодавно. 3 дослідження проводилися в Південній Африці та два в Індії (20),(60),(61),(62),(63). Дослідження включали ЛЖВ, вагітних жінок, підлітків, медичних працівників та побутові контакти. Відношення ризику для ШТТ становить 1,49 (95% ДІ, 0,79; 2,80), а для IGRA - 2,03 (95% ДІ, 1,18; 3,50). Незважаючи на те, що оцінка для IGRA була трохи вищою, ніж для ШТТ, 95% ДІ оцінки ШТТ та IGRA збіглися і були неточними. Крім того, є обмежені докази прогностичної корисності тестів для конкретних популяцій, що входять до групи ризику.

Розглянуті докази і рекомендації відносяться тільки до використання двох наявних у продажу IGRA -тестів (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube та T-SPOT®. TB). GDG зробила висновок, що порівняння ШТТ та IGRA в одній і тій же групі населення не дає переконливих доказів того, що один тест повинен бути краще іншого для прогнозу прогресування активної форми ТБ. ШТТ може потребувати значно менше ресурсів, ніж IGRA, і може бути більш знайомим фахівцям-практикам, які працюють в умовах обмежених ресурсів; проте періодично виникає глобальна нестача і дефіцит ШТТ, що знижує перспективи його поширення в ПУПЛТ.

Група з розвитку керівництва також зазначила, що рівність і доступ можуть впливати на вибір і тип використовуваного тесту. Уподобання осіб, що підлягають тестуванню, і програм залежать від декількох факторів, таких як потреба в достатньо обладнаній лабораторії (наприклад, для проведення IGRA), можливі додаткові витрати для осіб, що підлягають тестуванню (наприклад, для поїздок), та програм (наприклад, для інфраструктури і тестування). GDG наполегливо рекомендує ці два тести в якості еквівалентних варіантів з відносно схожими перевагами і недоліками.

GDG наголошує, що проблему глобальної нестачі ШТТ слід вирішувати в терміновому порядку, і закликає збільшити інвестиції для дослідження нових тестів ШТТ з більш високою прогностичною цінністю.

GDG попереджує, що недосконала робота цих тестів може привести до хибно-негативних результатів, особливо для маленьких дітей та осіб з ослабленим імунітетом, таких як ЛЖВ з низьким рівнем CD4. GDG наголошує на важливості тестів для виявлення недавнього переходу від негативного до позитивного результату, особливо серед контактів осіб з ТБ легень, що є хорошою практикою при ініціюванні профілактичного лікування туберкульозу. Проте, недавні дослідження серед працівників охорони здоров'я, які пройшли серійне тестування на ЛТБІ в США, показали, що перехід з негативного стану в позитивний і повернення з позитивного на негативний частіше виявляються за допомогою IGRA, ніж за допомогою ШТТ (64). Таким чином, для інтерпретації результатів серійних тестів на ЛТБІ необхідно використовувати клінічну оцінку.

Хоча деякі дослідження вказують на зворотне (19), (20), в минулому група з розвитку керівництва дотримувалась позиції, що ЛЖВ, які мають позитивний тест на ЛТБІ, мають більше користі від профілактичного лікування ТБ, ніж ЛЖВ з негативним тестом на ЛТБІ (11), (16). Тест на виявлення ЛТБІ можна використовувати там, де це можливо, для ідентифікації таких осіб. Однак, ґрунтуючись на доказах, GDG рішуче підкреслює, що тестування на ЛТБІ за допомогою ШТТ або IGRA не повинно бути обов'язковою умовою для початку профілактичного лікування ТБ у ЛЖВ та побутових контактів до 5 років, особливо в установах з високим рівнем захворюваності ТБ (наприклад, більше 100 випадків ТБ на 100 000 населення), з огляду на те, що переваги явно переважують ризики.За негативним тестом ЛТБІ в цих двох групах, а також при ВІЛ-негативних побутових контактах з немовлятами повинна слідувати індивідуальна оцінка співвідношення користь/ризик від профілактичного лікування ТБ.

***Міркування щодо впровадження***

Для виявлення осіб з найбільшим ризиком розвитку активної форми ТБ, необхідно провести тестування на ЛТБІ. \*Не потрібне для ЛЖВ та побутових контактів віком до 5 років. Для ВІЛ-негативних побутових контактів віком від 5 років і старше, а також для інших груп ризику рекомендується здавати тести на ЛТБІ, проте їх відсутність не повинна стати бар'єром для лікування осіб, які були визнані схильними до вищого ризику.

GDG зазначає, що наявність і доступність тестів може визначити, який саме тест ЛТБІ використовується. Інші міркування включають структуру системи охорони здоров'я, реалізацію та вимоги до інфраструктури.

Судячи з всього вище перерахованого, на збільшення рентабельності IGRA і ШТТ в основному впливає їх точність. Бацила Кальметта - Герена (БЦЖ) відіграє вирішальну роль в зниженні специфічності ШТТ. Однак група з питань розвитку зазначає, що вплив вакцинації БЦЖ на специфіку ШТТ залежить від штаму вакцини, віку, в якому дається вакцина, і кількості введених доз. Коли БЦЖ вводять при народженні, як це робиться в більшості частин світу, він має різний, обмежений вплив на ШТТ (65). Тому GDG погодилася з тим, що історія вакцинації БЦЖ надає обмежений вплив на інтерпретацію результатів ШТТ на пізніших етапах життя; отже, вакцинація БЦЖ не повинна бути визначальним фактором при виборі тесту.

Проведення IGRA-тестів обходиться дорожче, ніж ШТТ, і вимагає відповідних лабораторних послуг. При виборі тесту, слід враховувати експлуатаційні труднощі. Наприклад, для проведення IGRA потрібно зробити флеботомію, яка може викликати труднощі, особливо у дітей молодшого віку; для цього потрібні лабораторна інфраструктура, технічні знання та дороге устаткування; чутливість до неї знижується у дітей віком до 2 років та у ВІЛ-позитивних. Однак для проведення IGRA-тесту вимагається лише одне відвідування (хоча пацієнтам, можливо, доведеться зробити другий візит, щоб отримати результат). ШТТ менш затратний і може бути здійснений в польових умовах, але вимагає холодового ланцюга, двох відвідувань лікаря та внутрішньо-шкіряної ін'єкції, відліку та інтерпретації. Ще однією практичною перевагою IGRA перед ШТТ є те, що вони не сприйнятливі до "підсилювачів реакції", що робить двоетапний підхід необхідним в ситуаціях, коли реакція на ШТТ слабшає з моменту інфікування.

Ні ШТТ, ні IGRA не повинні використовуватися для діагностики активної форми ТБ, ні для діагностичних обстежень дорослих, підозрюваних на активну форму ТБ.

**1.4. Варіанти профілактичного лікування туберкульозу**

Профілактичне лікування ТБ від інфекції зі штамами, які ймовірно є лікарсько-чутливими, можна розділити на 2 типи: монотерапія ізоніазидом протягом, принаймні, 6 місяців (або профілактичне лікування ізоніазидом, ПЛІ) і лікування схемами, що містять рифаміцин (рифампіцин або рифапентин). ПЛІ є найбільш широко вживаною формою профілактичного лікування ТБ, проте короткострокова схема лікування рифаміцином є очевидною перевагою. **Профілактичне лікування МР-ТБ вимагає іншого підходу з використанням фторхінолону або інших препаратів другого ряду.** Рекомендації щодо цих варіантів лікування, а також умови, при яких вони застосовуються, обговорюються в різних частинах даного розділу.

|  |
| --- |
| 17. Для лікування ЛТБІ незалежно від ВІЛ-статусу рекомендуються такі варіанти: 6 або 9 місяців ізоніазиду щодня або 3-місячна схема рифапентину плюс ізоніазид щотижня, або 3-місячна схема ізоніазиду плюс рифампіцин щодня. (Сильна рекомендація, помірна впевненість в оцінках ефекту). 1-місячна схема рифапентину плюс ізоніазид щодня або 4 місяці рифампіцину щодня також можуть бути запропоновані в якості альтернативи. (Умовна рекомендація, низька впевненість в оцінках ефекту).  18. В умовах великої передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які мають невідомий або позитивний результат тесту на виявлення ЛТБІ і навряд чи мають активну форму ТБ, мають отримати профілактичне лікування ізоніазидом щодня (ПЛІ) принаймні протягом 36 місяців. ПЛІ щодня протягом 36 місяців слід вводити незалежно від того чи отримує особа АРТ чи ні, та незалежно від ступеня імунодепресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності в умовах з високими показниками передачі ТБ, як визначено національними органами. (Умовна рекомендація, низька впевненість в оцінках ефекту) |

**Схеми лікування за допомогою ізоніазиду та рифаміцину**

Обидві рекомендації вже включені в керівництво ВООЗ 2015 року (13), (25). У попередньому керівництві ВООЗ (12), (13), (16) була дана сильна рекомендація щодо альтернатив лікування ТБ замість 6H, заснована на фактичних даних з низькою або високою мірою достовірності. У 2019 група з розробки керівництва внесла зміни в текст цієї рекомендації, додавши дві нові умовні рекомендації щодо щоденного вживання рифапентину плюс ізоніазиду протягом 1 місяця (1HP) та щоденної монотерапії рифампіцином протягом 4 місяців (4R) у всіх умовах. Ці нові рекомендації засновані, відповідно, на низькій або помірній впевненості в оцінці ефекту. Крім того, замість попередньої тривалості від 3–4 місяців ВООЗ рекомендує тривалість 3 місяці щоденного вживання ізоніазиду плюс рифампіцину (3HR) і 4 місяці щоденного вживання рифампіцину (4R), щоб відобразити звичайну тривалість часу, протягом якого використовуються ці схеми. Більше того, 3 попередні рекомендації схем лікування 6H, 3HR серед осіб віком до 15 років та 3HP в умовах високої поширеності ТБ, які окремо представлені в попередньому керівництві, зараз пропонуються як рівнозначна альтернатива ПЛТ. Таким чином переглянуті рекомендації роблять усі варіанти ПЛТ доступними для всіх умов.

***Обґрунтування та докази щоденної монотерапії ізоніазидом***

Ефективність щоденної монотерапії ізоніазидом протягом шести місяців (6H) і більше в різних групах населення та умовах була продемонстрована в ряді систематичних оглядів (18), (66), (67). Систематичний огляд рандомізованих контрольних досліджень (РКД) за участю ЛЖВ показав, що ПЛІ знижує загальний ризик захворювання на ТБ на 33 % (ВВ 0,67; 95 % ДІ 0,51; 0,87), а ефективність профілактики досягала 64 % для людей із позитивним результатом ШТТ (ВВ 0,36; 95 % ДІ 0,22; 0,61) *(18)*. Цей огляд також показав, що ефективність 6-місячної схеми лікування суттєво не відрізняється від ефективності 12-місячної монотерапії ізоніазидом щодня (ВВ 0,58; 95 % ДІ 0,3; 1,12). Нещодавній систематичний огляд РКД також показав значно більше зменшення захворюваності на ТБ в учасників, що отримували 6-місячну схему, ніж у тих, хто отримував плацебо (СШ 0,65; 95 % ДІ 0,50; 0,83) *(68)*. Контрольованих клінічних досліджень щоденної монотерапії ізоніазидом протягом 9 місяців (9Н) проти 6Н не виявлено. Однак повторний аналіз і моделювання випробувань ізоніазидом, проведених Службою Охорони Здоров'я США в 1950-х і 1960-х роках, показали, що користь від ізоніазиду поступово зростає, якщо він призначається на термін до 9-10 місяців, і потім стабілізується (69). З цієї причини 9H зберігається в якості альтернативи 6H в рекомендованих варіантах ПЛТ.

Що стосується 2 рекомендації, систематичний огляд і мета-аналіз трьох РКД у ЛЖВ в умовах високої поширеності та передачі ТБ показали, що безперервна ПЛІ може знизити ризик розвитку активної форми ТБ на 38% більше ніж за 6 місяців (70). Кращий ефект мали люди з

позитивним ШТТ(49% при активній формі ТБ і 50% у випадку смерті). У осіб з негативним ШТТ ні той, ні інший ефект не був суттєвим, хоча бальна оцінка показала зниження захворюваності на ТБ на 27%. У двох з розглянутих досліджень АРТ не використовувалася, а в третьому дослідженні охоплення АРТ було низьким на вихідному рівні, але збільшувалася в період спостереження.

***Щоденне вживання рифампіцину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців (3HR)***

Систематичний огляд, оновлений в 2017 році, показав, що ефективність і профіль безпеки 3-4-місячного щоденного вживання рифампіцину плюс ізоніазиду були аналогічні 6-місячному вживанню ізоніазиду (68), (71). Тому попередня група з розробки керівництва сильно рекомендувала використовувати добовий рифампіцин плюс ізоніазид в якості альтернативи ізоніазиду в умовах захворюваності на туберкульоз <100/100 000 населення (13). У новому огляді для порівняння ефективності рифампіцину плюс ізоніазиду щодня протягом 3 місяців з ізоніазидом протягом 6 або 9 місяців у дітей були виявлені одне РКД та два спостережні дослідження (72), (73), (74) (див. також резюме фактичних даних GRADE для PICO 5 в Додатку 2). У РКД (73) повідомили про відсутність клінічного захворювання в обох групах і використовували нові рентгенографічні дані, що свідчать про наявність активної форми ТБ в якості проксі-сертифікату клінічного захворювання. Учасники, які отримували щодня рифампіцин плюс ізоніазид, отримали рентгенографічні зміни (ВР 0,49, 95% ДІ 0,32; 0,76), проте їх кількість менша ніж тих, хто отримував ізоніазид протягом 9 місяців. Автори також повідомили про нижчий ризик небажаних явищ (ВР 0,33, 95% ДІ 0,20; 0,56) і вищу прихильність до лікування (1,07, 95% ДІ 1,01; 1,14) у дітей, які отримували щодня рифампіцин плюс ізоніазид. Аналогічні висновки були зроблені в ході наглядових досліджень (72), (74).

***Щоденне вживання рифампіцину плюс ізоніазиду протягом 4 місяців (4R)***

Попередній систематичний огляд, проведений для керівних настанов ЛТБІ 2015 року та оновлений в 2017 році, виявив аналогічну ефективність для 3-4-місячного добового прийому рифампіцину і 6Н (СШ 0,78; 95% ДІ - 0,41; 1,46) (68), (71). Огляд також показав, що у осіб, які отримували рифампіцин щодня протягом 3-4 місяців, ризик гепатотоксичності був нижчим, ніж у осіб, які отримували монотерапію ізоніазидом (СШ 0,03; 95% ДІ 0,00; 0,48).

У 2019 року GDG обговорювала наслідки використання 4R в умовах високого ступеню тягаря ТБ на основі результатів РКД 4R проти 9H, в які включені дорослі і діти з таких країн (75), (76), (77), (78). В учасників дослідження віком від 17 років різниця в частоті підтверджених випадків ТБ між 4R і 9H (4R схема лікування мінус 9H) становила <0,01 випадку на 100 людино-років (95% ДІ, -0,14; -0,16); різниця в завершенні лікування становила 15,1% (95% ДІ, 12,7; 17,4); різниця для 3-5 класу небажаних явищ становила -1,1% (95% ДІ, -1,9; -0,4). В учасників дослідження віком від 18 років різниця в частоті підтверджених випадків активної форми туберкульозу між 4R схемою лікування мінус 9H становила -0,37 випадку на 100 людино-років (95% ДІ, -0,88; 0,14); різниця в завершенні лікування становила 13,4% (95% ДІ, 7,5; 19,3); різниця небажаних явищ становила -0,0 (95% ДІ, -0,1; 0,1). Докази, що лежать в основі цієї переглянутої рекомендації, узагальнені в таблицях GRADE для PICO 6 в Додатках 2 і 3.

***Щоденне вживання рифампіцину плюс ізоніазиду протягом 1 місяця (1HP)***

У 2019 GDG розглянула дані єдиного відомого опублікованого дослідження схеми 1HP: рандомізоване, відкрите, пересічне дослідження фази 3, що порівнює ефективність і безпеку 1HP з 9 місяцями ізоніазиду ("9H") тільки у ЛЖВ, які перебували в районах з високою поширеністю ТБ або у яких підтверджена ЛТБІ (79). Зарахування обмежувалося особами віком від 13 років, що не були вагітні або годували грудьми. Недосконалість була б показана, якби верхня межа 95% ДІ для міжгрупової різниці в кількості подій на 100 людино-років була менше 1,25. Серед усіх учасників дослідження різниця в рівні захворюваності ТБ (включно зі смертністю від будь-якої причини) між 1HP і 9H становила -0,02 на 100 людино-років (95% ДІ, -0,35; +0,30); ВР для завершення лікування 1HP старше 9H становив 1,04 (95% ДІ, 0,99; 1,10); ВР для 3-5 класу небажаних явищ становило 0,86 (95% ДІ, 0,58; 1,27); відношення ризику смерті від будь-якої причини становило 0,75 на користь 1HP (95% ДІ, 0,42; 1,31); ВР для виникнення стійкості до ізоніазиду і рифампіцину становило, відповідно, 1,63 (95% ДІ, 0,17; 15,99) та 0,81 (95% ДІ, 0,06; 11,77).Таким чином, загальна відсутність ознак гіршої ефективності, як це визначено в протоколі дослідження, була продемонстрована в модифікованій популяції пацієнтів, що почала отримувати лікування (мІТТ). Недосконалість було також показано для підгрупи з підтвердженою

ЛТБІ (різниця в рівні захворюваності на 100 людино-років = 0,069 [-0,830-0,690]), а також у чоловіків і жінок, та серед тих, хто приймав або не брав участі в АРТ на початку дослідження. Кількість пацієнтів з CD4 + <250 клітин на кубічний міліметр була невеликою, при цьому в цій групі не було виявлено неповноцінності 1HP. Докази, що лежать в основі цієї переглянутої рекомендації, узагальнені в таблицях GRADE для PICO 7 в Додатках 2 і 3.

***Щоденне вживання рифампіцину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців (3HP)***

Для поновлення керівних настанов в 2018 році був проведений систематичний огляд з метою порівняння ефективності 3-місячного щотижневої схеми лікування рифапентином плюс ізоніазидом (3HP) з монотерапією ізоніазидом. Огляд охоплював 4 РКД (80), (81), (82), (83), які були проаналізовані за 3-ма підгрупами: дорослі з ВІЛ-інфекцією, дорослі без ВІЛ-інфекції та діти і підлітки, які не могли бути стратифіковані на ВІЛ - статус через відсутність відповідних досліджень. Докази, що лежать в основі цієї переглянутої рекомендації, узагальнені в таблицях GRADE для PICO 8 в Додатках 2 і 3.

У 2-х РКД брали участь дорослі з ВІЛ з Південної Африки, Перу і ряду країн, де захворюваність ТБ <100 / 100 000 населення. Істотної різниці в захворюваності на активну форму ТБ між учасниками при 3HP і 6H або 9H не виявлено (ВР 0,73, 95% ДІ 0,23; 2,30). Більш того, ризик гепатотоксичності був значно нижчий при 3HP у дорослих ЛЖВ (ВР 0,26, 95% ДІ 0,12; 0,55) та у людей без ВІЛ (ВР 0,16, 95% ДІ 0,10; 0,27). Схема лікування 3HP також була пов'язана з вищим рівнем завершення у всіх підгрупах (дорослі з ВІЛ: ВР 1,25, 95% ДІ 1,01; 1,55; дорослі без ВІЛ: ВР 1,19, 95% ДІ 1,16; 1,22; діти та підлітки: ВР 1,09, 95% ДІ 1,03; 1,15). Одне РКД включало порівняння між 3HP і безперервною монотерапією ізоніазидом у дорослих ЛЖВ (80). Істотної різниці в захворюваності на ТБ при аналізі щодо лікування не було виявлено; однак аналіз кожного з протоколів показав нижчий рівень інфікування або смерті від туберкульозу в учасників при постійному застосуванні ізоніазиду. У всіх дослідженнях 3HP давалося під прямим наглядом. У дослідженні 3HP у 112 вагітних жінок показники самовільних абортів та вроджених дефектів були аналогічні показниками серед населення США в цілому (84).

***Міркування щодо впровадження***

Рішення про те, яке лікування запропонувати, не повинно обмежуватися тим, як воно було вивчено в ході дослідження (наприклад, 1HP для заміни 9H). GDG погоджується з тим, що переваги всіх рекомендованих варіантів лікування переважують потенційну шкоду. Програми і лікарі повинні також враховувати характеристики відповідної особи, щоб максимізувати ймовірність того, що лікування буде завершено, як і очікувалося. Вибір схеми лікування визначається такими факторами, як вік, ризик токсичності або взаємодії, супутні захворювання, медикаментозна чутливість штаму найбільш ймовірного джерела, доступність і переваги індивідуума.

На основі існуючої практики, хоча і без прямого порівняння, GDG прийшла до висновку, що 9Н є еквівалентним варіантом 6Н в країнах з розвиненою інфраструктурою охорони здоров'я. Зазначається, що 6Н є кращим за 9Н з точки зору здійсненності, потреб в ресурсах і прийнятності для пацієнтів.

Всі рекомендовані варіанти лікування можливі у ЛЖВ. Рекомендація про застосування щонайменше 36 місяців щоденної монотерапії ізоніазидом у ЛЖВ в умовах високого ступеню передачі ТБ є умовною і заснована на даних, які свідчать про те, що довгострокове застосування ПЛІ значно підвищує переваги АРТ. Ефективність, безпека і зручність повторного лікування при короткострокових схемах лікування рифапентином вивчається у ЛЖВ в таких умовах. Визначення високого ступеню передачі ТБ має бути розроблена національними органами влади (див. Визначення). Тест на виявлення ЛТБІ не є обов'язковою умовою для ПЛТ у ЛЖВ, але його використання заохочується, оскільки особи з позитивним результатом ЛТБІ отримують велику користь від ПЛТ. ЛЖВ з негативним результатом ШТТ не повинні отримувати 36 місяців щоденного ПЛІ.

GDG одноголосно погодилася з тим, що переваги 3HR для немовлят і дітей віком до 15 років переважують шкоду, враховуючи профіль безпеки, вищий відсоток завершення в порівнянні з монотерапією ізоніазидом і наявністю комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням, які можна вживати дітям.

У зв'язку з цим GDG надала сильну рекомендацію, незважаючи на низьку якість доказів. Дані щодо продуктивності та фармакології рифапентину у дітей віком до 2 років відсутні або обмежені. Схема лікування 3HP рекомендується тільки дітям віком від 2 років, в той час як схема лікування 1HP рекомендується особам віком від 13 років.

GDG 2019 року вважала, що існує помірна впевненість в тому, що 4R не поступається 9H, і, з огляду на хороший профіль безпеки схеми лікування 4R і його зменшену довжину, ця схема може бути використана і в умовах високого ступеню тягаря ТБ. Приймаючи рішення про винесення умовної рекомендації, GDG виходила з того, що більшість осіб воліли б мати короткострокову схему лікування, але при цьому висловлювала побоювання з приводу мінливості прийнятності, невизначеності потреб в ресурсах з урахуванням їх більш високої вартості, а також потенціалу для зниження справедливості, якщо це призведе до відволікання ресурсів і скорочення охоплення лікуванням більш вразливих осіб. GDG погодилася з тим, що введення 4R має супроводжуватися мобілізацією відповідних ресурсів з самого початку, щоб уникнути дефіциту інших програмних потреб. GDG також зазначила, що вплив на капітал може змінитися, якщо зміняться також ціна і політика використання 4R (більш докладно про рішення див. Додаток 3).

Відносно 1HP, GDG 2019 року зробила висновок, що була низька впевненість у тому, що його ефективність не буде поступатися 9H при використанні в програмних умовах в різних групах населення, схильних до ризику. Беручи також до уваги хороший профіль безпеки 1HP і його значно меншу тривалість в порівнянні з іншими затвердженими схемами лікування ЛТБІ, GDG рекомендувала використовувати цю схему і в умовах високого рівня важкості тягаря ТБ та у людей без ВІЛ-інфекції. На думку GDG, більшість осіб оцінили б його коротший термін в порівнянні з іншими варіантами, його реалізація була б практично здійснена, однак в зв'язку з цим були висловлені побоювання щодо невизначеності потреб в ресурсах і потенціалу для зменшення власного капіталу, що призвело до винесення умовної рекомендації (більш детальну інформацію про рішення GDG див. в Додатку 3).

У нинішньому оновленні GDG вважає, що всі схеми лікування можуть використовуватися в будь-яких умовах, незалежно від ступеня тягаря ТБ, за умови, що інфраструктура охорони здоров'я може забезпечити правильне лікування без створення нерівності, і що активна форма ТБ може бути надійно виключена до початку лікування.

GDG зазначила, що всі варіанти лікування можна здійснювати самостійно. РКД показало, що самостійне застосування 3HP не поступається терапії під прямим контролем (85); однак, є мало свідчень про самолікування цієї схеми. Генеральний директор зазначив, що вимога щодо прямого спостереження може стати суттєвою перешкодою на шляху до здійснення. Особам, які отримують профілактичне лікування ТБ, також потрібно надати доступ до консультацій щодо лікування і управління небажаними явищами при їх контакті зі службами охорони здоров'я. GDG також зазначила, що особи, які проходять лікування, лікарі, які надають лікування, і керівники програм воліли б короткострокові, ніж довгострокові схеми лікування.

***Взаємодія лікарських засобів***

Рифаміцини є потужними індукторами метаболізуючих ферментів, включаючи ферменти цитохрому Р450, і тому можуть перешкоджати лікарським препаратам, які залежать від цього метаболічного шляху, прискорюючи їх виведення. До них відносяться АРТ, а також багато інших лікарських препаратів, такі як протисудомні препарати, антиаритмічні препарати, хінін, пероральні гіпоглікемічні засоби, протигрибкові препарати, пероральні або ін'єкційні контрацептиви, кортикостероїди, циклоспорин, фторхінолони та інші антимікробні препарати, пероральні гіпоглікемічні засоби, метадон та трициклічні антидепресанти. Тому, таких лікарських препаратів слід уникати при призначенні схем лікування, що містять рифампіцин або рифапентин, або при коригуванні їх доз.

Схеми лікування, що містять рифаміцини, повинні призначатися з обережністю ЛЖВ, які перебувають на АРТ через можливу взаємодію лікарських засобів. Ці схеми не повинні призначатися особам, які отримують інгібітори протеази або невірапін, в тому числі ВІЛ-інфікованим немовлятам, які знаходяться на профілактичному лікуванні. Рифампіцин може знижувати концентрації інших противірусних препаратів: атазанавіру, дарунавіру, фозампренавіру, лопінавіру, саквінавіру та тіпранавіру. Його не слід використовувати з саквінавіром/ритонавіром. Регулювання дози не потрібно, якщо рифампіцин застосовується разом з ефавіренцом. Доза долутегравіру, однак

повинна бути збільшена до 50 мг двічі на день під час прийому разом з рифампіцином (86), доза, яка зазвичай добре переноситься і дає еквівалентну ефективність у придушенні вірусів і відновлення кількості клітин CD4 в порівнянні з ефавіренцом.

Схема лікування 3HP може бути призначена пацієнтам, які отримують антиретровірусні препарати на основі ефавіренцу без корекції дози, згідно з дослідженням фармакокінетики [87]. Прийом рифапентину з ралтегравіром також безпечний і добре переноситься *(88)*. Дослідження взаємодії лікарських засобів у здорових добровольців долутегравіру раз на тиждень виявили токсичність у 2 з 4 учасників (89). Однак результати, отримані зовсім недавно в ході випробування 3HP і долутегравіру в фазі 1/2 у дорослих з ВІЛ, показали хорошу переносимість і придушення вірусного навантаження, відсутність небажаних явищ класу > 3, не показали, що рифапентин знижує рівень долутегравіру в достатній мірі, щоб вимагати корекції дози (90). Однак GDG підкреслила, що досі існує потреба в дослідженнях фармакокінетики 3HP паралельно з іншими лікарськими препаратами, зокрема АРТ.

Слід уникати одночасного вживання алкоголю під час ПЛТ.

***Вагітність***

Під час оновлення в 2019 році було проведено перевірку систематичного обстеження для оцінки доказів підтримки або супротиву останніх повідомлень з боку РКД щодо небажаних випадків вагітності пов'язаних із застосуванням методу ПЛІ (91), (92). На додаток до цього РКД, в трьох невипадкових, порівняльних наглядових дослідженнях були представлені дані, принаймні, про один з випадків вагітності у жінок з ВІЛ (93), (94), (95) (див. PICO 9 в Додатку 2). У той час як РКД показало вищий ризик небажаних наслідків вагітності у жінок, які ініціювали ПЛІ у період вагітності (Mantel-Haenszel СШ класифікація за терміном вагітності, 1,51 95% ДІ 1,09; 2,10), всі три інших дослідження показали загальну СШ <1, що говорить про зворотнє (I2 = 80%, p = 0,002). Мета-аналіз, отриманий в результаті двох спостережних досліджень, в яких наводилися скориговані оцінки і дані яких можна було об'єднати, дозволив припустити, що сукупний ризик небажаних наслідків вагітності є нижчим (СШ 0,40, 95% ДІ 0,20; 0,74), (93), (94). Обсерваційні дослідження не відтворюють асоціації з ПЛІ, про які повідомлялося в РКД щодо окремих небажаних наслідків, таких як фетальна/неонатальна смерть, передчасна зрілість, низька вага при народженні та вроджена патологія. Аналогічно, не зафіксовано жодних статистично значущих ризиків гепатотоксичності для матері, подій 3 або 4 ступеня чи смерті. На підставі цих висновків GDG прийшла до висновку, що немає достатніх підстав для зміни колишніх інструкцій або розробки окремої рекомендації щодо застосування ПЛІ у вагітних жінок з ВІЛ. На думку GDG, систематичне відкладання ПЛІ до післяпологового періоду позбавить жінок захисного ефекту в той момент, коли вони стають більш вразливими до ТБ. Належний догляд в допологовий і післяпологовий періоди, а також під час пологів може знизити ризик небажаного результату вагітності. Отримання базових тестів функціональної проби печінки при ПЛІ у період вагітності настійно рекомендується, якщо це можливо, хоча це не обов'язково, а звичайні тести на функцію печінки при ПЛІ у період вагітності не вказані, за винятком випадків, коли є інші фактори ризику токсичності печінки. Проте, слід розглянути можливість додавання вітаміну В6. GDG погодилася з тим, що ця область вимагає додаткових досліджень, таких як фармакокінетика та фармаконагляд під час ПЛІ та іншими профілактичними схемами лікування. Рифампіцин, як правило, вважається безпечним у період вагітності. Дані фармакокінетики і безпечного вживання рифапентину у період вагітності обмежені, тому для забезпечення належного дозування 1HP у вагітних найкращим варіантом буде дочекатися додаткової інформації щодо попередніх даних безпеки цієї схеми лікування у вагітних жінок.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблиця 3. Рекомендовані дози препаратів для профілактичного лікування туберкульозу** | | | | | | |
| **Режим** | | **Дозування груп за масою тіла** | | | | |
| 6 або 9 місяців монотерапії ізоніазидом щодня(6H /9H) | | Вік від 10 років: 5 мг/кг/добу  Вік до 10 років: 10 мг/кг/добу (діапазон 7-15 мг) | | | | |
| Чотири місяці рифампіцину щодня (4R) | | Вік від 10 років: 10 мг/кг/добу  Вік до 10 років: 15 мг/кг/добу (діапазон 10-20 мг) | | | | |
| Три місяці рифампіцину плюс ізоніазиду щодня (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) | | | | |
| Три місяці рифапентину плюс ізоніазиду щотижня  (12 доз)  (3HP) | Вік 2-14 років | | | | | |
| *Препарат, рецептура* | 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, рецептура* | 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 пігулок можна використовувати рецептуру 300 мг | | | | | |
| Один місяць рифапентину плюс ізоніазиду щодня (28 доз)  (1HP) | Вік від 13 років (незалежно від групи за масою тіла);  ізоніазид 300 мг/добу;  рифапентин 600 мг/добу | | | | | |
| Шість місяців левофлоксацин щодня (профілактичне лікування МЛС-ТБ) | Вік від 14 років за групою за масою тіла: до 46 кг, 750 мг/добу; більше 45 кг, 1 г/добу  Вік до 15 років (діапазон приблизно 15-20 мг/кг/добу), за групою 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***

Рекомендовані дозування для профілактичних схем лікування туберкульозу у дорослих і дітей наведені в Таблиці 3. Схеми лікування на основі ізоніазиду і рифампіцину можуть застосовуватися для осіб різного віку. Дані про ефективність і безпеку рифапентину у дітей <2 років відсутні або дуже обмежені, а схема 3HP рекомендується тільки для дітей віком від 2 років. Крім того, дані з дослідження 1HP стосуються лише осіб віком від 13 років. GDG вважає, що екстраполяція ефектів на дітей у віці 2-12 років є обґрунтованою, хоча доза добового рифапентину в цій віковій групі ще не встановлена. Придатність цієї схеми у осіб <13 років повинна бути

переглянута, як тільки в найближчому майбутньому стануть доступні результати досліджень фармакокінетики і безпеки у дітей різного віку.

Для кандидатів на трансплантацію або протитуберкульозне лікування особливо важливо швидко завершити ПЛТ, тому короткострокові схеми, такі як 1HP і 3HP, можуть мати перевагу перед довгостроковим лікуванням. Аналогічним чином, у бездомних і у людей, звільнених з в'язниці, у яких є обмежені можливості для повторних зустрічей під час лікування, короткострокова схема лікування може бути більш підходящою, ніж довгострокові схеми.

На додаток до ЛЖВ, які отримують АРВ терапію, до інших популяцій, які можуть частіше піддаватися ризику взаємодії рифампіцину з наркотичними засобами, відносяться жінки дітородного віку, які приймають контрацептивні препарати (яким необхідно проконсультуватися щодо потенційних взаємодій і розглянути можливість не гормональної контрацепції при прийомі рифампіцину), а також споживачі опіатів, які отримують замісну терапію метадоном.

Контакти пацієнтів з лабораторно підтвердженим ізоніазідо-стійким, чутливим до рифампіцину ТБ (Hрез-TБ) може бути запропонована чотиримісячна схема щоденного прийому рифампіцину.

***Інші міркування***

З огляду на широке використання комбінацій фіксованих доз рифампіцину для лікування наркозалежного ТБ, одноразові дози рифампіцину стали менш доступні для програм з боротьби з цим захворюванням. Якщо схема 4R буде використовуватися частіше, то попит на вільні таблетки рифампіцину зросте, тому програми повинні будуть його закупити. Слід використовувати гарантовані за якістю запаси рифампіцину. Надання 4R за межами центрів програми по ТБ (наприклад, установ первинної медико-санітарної допомоги, програм по ВІЛ) має супроводжуватися покроковим керівництвом про те, як максимально покращити ефект рифампіцину і уникнути його перенаправлення для використання в якості антибіотика широкого спектру дії.

Для зменшення кількості прийнятих таблеток слід по можливості використовувати комбінації фіксованих доз (FDC) HR. Очікується, що FDC 3HP будуть випущені в найближчому майбутньому і полегшать прийом. Короткострокові схеми лікування також з більшою ймовірністю будуть завершені. Хвилювання з приводу прихильності не повинна бути перешкодою для початку ПЛТ та надання підтримки для забезпечення більш якісного догляду, орієнтованого на людину. Немає рекомендацій щодо управління перервами у ПЛТ профілактичне лікування, тобто скільки пропущених доз можна компенсувати за рахунок тривалого лікування без погіршення ефективності?

Особи з ризиком периферичної нейропатії, наприклад, особи з недоїданням, хронічною алкогольною залежністю, ВІЛ-інфекцією, нирковою недостатністю або діабетом, або вагітні чи годуючі жінки, повинні приймати добавки вітаміну В6 під час схеми лікування на основі ізоніазиду. Зниження дози ізоніазиду в порівнянні з запропонованим може знадобитися для уникнення токсичності в разі високої поширеності "повільних ацетиляторів" серед населення. Комбіновані таблетки котримоксазолу, ізоніазиду і піридоксину можуть бути корисними для ЛЖВ. Однак відсутність піридоксину не повинно стати причиною для відмови в ПЛТ.

Втручання для забезпечення прихильності та завершення лікування повинні бути пристосовані до конкретних потреб груп ризику та місцевого контексту. Систематичний огляд, проведений для настанов ВООЗ по ЛТБІ до 2015 року, дав неоднорідні результати щодо втручань, спрямованих на поліпшення прихильності і завершення лікування, і фактичні дані вважалися непереконливими (14). Настанови ВООЗ щодо лікування чутливої до лікарських засобів активної форми туберкульозу пропонують кілька втручань для підтримки прихильності до лікування, який також може бути застосований для профілактичного лікування туберкульозу (96).

У районах з високою фонової стійкістю до рифампіцину, наприклад, в країнах Східної Європи, особливо важливо спробувати отримати штам від передбачуваного джерела, перевіреного на сприйнятливість до лікарського засобу, щоб лікування, дане з більшою ймовірністю давало результати. Якщо є монорезістентність до рифампіцину або інші протипоказання до рифампіцину, то найбільш підходящим варіантом може бути схема лікування ізоніазидом тривалістю 6 або більше місяців. На жаль, у багатьох випадках стійкість до рифампіцину часто супроводжується стійкістю до ізоніазиду - мультирезистентного ТБ (МР-ТБ), - що вимагає різних профілактичних ліків (див. нижче).

**Профілактичне лікування МЛС-ТБ**

***Обґрунтування та докази***

Докази ефективності і безпеки профілактичного лікування МР-ТБ були розглянуті та узагальнені в **Розділі 1.1**. У цих дослідженнях використовувалися головним чином фторхінолони (наприклад, моксифлоксацин, левофлоксацин) з іншими препаратами або без них (наприклад, етамбутол, етіонамід). Середня частка учасників, які припинили лікування через небажані явища, у всіх дослідженнях склала 5,1% (інтерквартильний розмах (IQR), 1,9-30,2%).

У той час як етамбутол вважається безпечним при вагітності, в доклінічних дослідженнях на тваринах етіонамід був пов'язаний з тератогенним потенціалом при високих дозах, при цьому дані про людську вагітність були мінімальні. Існує стурбованість з приводу використання фторхінолонів у дітей через уповільнення розвитку хрящової тканини, яке виявилось у тварин (97), аналогічні ефекти були продемонстровані у людей (98), (99). Хоча вплив фторхінолонів на кістки і хрящі у тварин не спостерігався у людей, дані і час спостереження за немовлятами обмежені. Один мета-аналіз спостережних досліджень у 2 800 вагітних жінок, які зазнали впливу фторхінолонів, не виявив відмінностей між вродженими дефектами, мимовільними абортами або недоношеністю в порівнянні з вагітними жінками, які не піддавалися впливу (100). Однак нещодавні повідомлення висвітили проблеми безпеки, пов'язані з тривалим використанням фторхінолонів в організмі людини (101), (102).

Оптимальна тривалість профілактичного лікування МЛС-ТБ обмежена, і повинна ґрунтуватися на клінічній оцінці. Схеми, що використовувалися в нещодавніх дослідженнях, надавалися на період 6, 9 і 12 місяців. Жодне з досліджень не включало даних щодо фармакокінетики і безпеку у період вагітності або ВР небажаних явищ, хоча одне з них повідомило про те, що ніякі серйозні небажані явища не можуть бути віднесені на рахунок профілактичного лікування з використанням фторхінолону (36).

***Міркування щодо впровадження***

Схема профілактичного лікування контактів МЛС-ТБ повинна бути індивідуальною і ґрунтуватися на достовірній інформації на профілі медикаментозної резистентності передбачуваного джерела. Фторхінолони більш пізнього покоління (наприклад, левофлоксацин або моксифлоксацин) можуть використовуватися, якщо штам передбачуваного джерела не вказує стійкості до цих лікарських препаратів. Графік дозування левофлоксацину у дітей і дорослих представлений в Таблиці 3. Для цього можуть використовувати дитячі рецептури левофлоксацину. Для штамів, що демонструють додаткову стійкість, можуть використовуватися інші схеми лікування, які використовуються в деяких дослідженнях (37).

Контакти людей з рифампіцин-резистентним туберкульозом (Риф-TБ), як правило, розглядаються для МР-ТБ, якщо тільки чутливість до ізоніазиду в нульового пацієнта не підтверджена, в цьому випадку ПЛІ може бути ефективним.

Оскільки рекомендації з профілактичного лікування при впливі МЛС-ТБ засновані на доказових даних дуже низької якості, людям необхідно надати детальну інформацію про потенційне співвідношення користь/ризик введення фторхінолонів або інших схем лікування. З огляду на невизначеність щодо оцінки співвідношення користі/ризику необхідно отримати усвідомлену згоду, переважно в письмовій формі, з урахуванням місцевого контексту і практики в аналогічних ситуаціях.

**2. Моніторинг та оцінка**

Охоплення контактними розслідуваннями і ПЛТ серед дітей та ЛЖВ - один з 10 основних індикаторів для моніторингу реалізації "Стратегія завершення туберкульозу" (8). Національні програми з боротьби з ТБ і ВІЛ щорічно представляють ВООЗ і UNAIDS дані прогресу в догляді за хворими ЛТБІ в цільових групах населення. ПУПЛТ повинно включати системи моніторингу та оцінки, узгоджені з національними системами моніторингу і нагляду за пацієнтами (103), (104). Слід розробити відповідні інструменти реєстрації та звітності, електронний моніторинг на основі конкретних випадків, в свою чергу, полегшить управління ЛТБІ та індивідуальний догляд за хворими10. Стандартизовані показники повинні вимірюватися для регулярного прийняття обґрунтованих рішень щодо реалізації програми. Деякі з них можуть вимагати внесення змін до національних нормативних актів або політики в галузі охорони здоров'я (наприклад, включення ЛТБІ в число умов, що підлягають повідомленню, або введення обов'язкових рамок звітності), які слід розглядати з урахуванням місцевих і національних умов. Важливо задіяти приватний сектор охорони здоров'я та забезпечити належну реєстрацію та звітування як приватного, так і державного секторів.

Більшість людей, які отримують ПЛТ, є здоровими, а небажані реакції на лікування, швидше за все, вплинуть на ймовірність його завершення. Тому токсичність, пов'язана з наркотичними засобами, повинна бути зведена до мінімуму. Лікарські препарати, що застосовуються для ПЛТ, як правило, безпечні і добре переносяться, проте небажані реакції пов'язані з ізоніазидом (безсимптомне підвищення концентрації ферментів печінки в сироватці крові, периферична нейропатія і гепатотоксичність), рифампіцином та рифапентином (шкірні реакції, реакції гіперчутливості, непереносимість шлунково-кишкового тракту та гепатотоксичність). Хоча більшість цих реакцій незначні і відбуваються рідко, особливу увагу слід приділяти профілактиці гепатотоксичності, спричиненої впливом лікарських засобів.

Особи, які проходять ПЛТ, повинні перебувати під постійним наглядом під час щомісячних зустрічей з медичними працівниками, які повинні пояснити процес захворювання і його обґрунтування, а також підкреслити важливість його завершення. Їм також слід в будь-який час звернутися до свого медичного працівника, якщо в них з'являються такі симптоми, як анорексія, нудота, блювота, шлунково-кишковий дискомфорт, постійна втома або слабкість, сеча темного кольору, блідий стілець, жовтяниця, сплутаність свідомості або сонливість. Якщо при появі подібних симптомів не можна звернутися до працівника охорони здоров’я, особі, що проходить ПЛТ, слід негайно припинити лікування. Це одна з найважливіших областей, по якій проходять навчання передові медичні працівники та студенти.

Існує недостатня кількість доказів для тестування функціональної проби печінки (105). Однак, за можливості, тестування рекомендується особам з наступними факторами ризику: анамнез печінки, шкідливе вживання алкоголю, хронічне захворювання печінки, ВІЛ-інфекція, вік > 35 років, вагітність або одразу ж післяпологовий період (протягом 3 місяців з моменту пологів ). Для осіб з аномальними вихідними результатами аналізів потрібна обґрунтована клінічна оцінка, щоб переконатися в тому, що користь від ПЛТ переважує ризики, і її слід регулярно перевіряти при наступних візитах. Відповідні лабораторні аналізи повинні також проводитися для пацієнтів, які стають симптоматичними під час лікування (наприклад, функціональна проба печінки у пацієнтів з симптомами гепатотоксичності). Критерії випробувань до зупинки лікування - наприклад, збільшення трансамінази в 5 разів у порівнянні з верхньою межею норми або в 3 рази плюс симптоми у людей, які приймають рифампіцин - повинні бути адаптовані до чогось більш практичного в польових умовах.

Немає даних, які б свідчили про істотний зв'язок між резистентністю до протитуберкульозних препаратів і використанням ізоніазиду або рифампіцинів для лікування ЛТБІ (106), (107). Проте, активна форма ТБ має бути виключена до початку ПЛТ (Розділ 1,2), і необхідно регулярне подальше спостереження, щоб забезпечити завчасне

10 Більш детальна інформація буде представлена в операційному керівництві, яке ВООЗ випускає разом з цими керівними настановами.

виявлення осіб, у яких розвивається активна форма ТБ, під час отримання ПЛТ. Можливо, потрібно буде зміцнити національні системи епіднагляду за резистентністю до протитуберкульозних препаратів в країнах, що розширюють масштаби ПУПЛТ.

Моніторинг прихильності до профілактичного лікування туберкульозу і забезпечення його завершення сприяють клінічній користі. Електронний додаток для мобільних телефонів було створено ВООЗ в якості керівництва для національних програм зі збору критичних даних на шляху надання допомоги в зв'язку з ЛТБІ, як допоміжний засіб для моніторингу і оцінки (103). Також було б корисно збирати інформацію про поширеність активної форми туберкульозу у людей, які отримали профілактичне протитуберкульозне лікування. Це можна зробити, запитавши пацієнтів, зареєстрованих для лікування ТБ, про будь-який анамнез початку або завершення ПЛТ або про перехресний зв'язок реєстрів (наприклад, реєстри ЛТБІ в порівнянні з реєстрами лікування ТБ або реєстрами смертності від ТБ). Осіб, у яких розвивається туберкульоз під час профілактичного лікування або після нього, важливо перевірити на появу стійкості.

У людей, що перебувають на профілактичному лікуванні МЛС-ТБ, дуже важливим є ретельний контроль за небажаними явищами і прихильності до лікування. Типи небажаних явищ залежать від вживаних лікарських препаратів (докладніше див. пункти (101), (102), (108)). Небажані явища повинні відслідковуватися відповідно до вимог ВООЗ з моніторингу та управління безпекою лікарських препаратів проти активної форми ТБ (109). Докази ефективності і безпеки профілактичного лікування МЛС-ТБ були розглянуті та узагальнені в Розділі 3. GDG підтвердила, що суворе клінічне спостереження і ретельний моніторинг щодо активної форми ТБ, засновані на надійній клінічній практиці та національних керівних настановах, потрібні щонайменше протягом 2 років після контакту з МР-ТБ, незалежно від того, чи проводилося профілактичне лікування чи ні. При проведенні профілактичного лікування МЛС-ТБ слід також враховувати взаємодію з АРТ, імунодепресантами та іншими лікарськими препаратами.

**3. Прогалини у наукових дослідженнях**

Дані, розглянуті перед нинішнім оновленням, виявили додаткові прогалини в знаннях в порівнянні з тими, про які повідомлялося в інших недавніх оновленнях настанов. Продовження досліджень в області розвитку і науки щодо впровадження, як і раніше має найважливіше значення для багатьох аспектів ПУПЛТ. Деяка частина цієї інформації може бути зібрана в рамках зворотного зв'язку з користувачами згідно програми здійснення.

**Ризики прогресування активної форми ТБ**

Дані про ймовірність переходу від інфекції до активної форми ТБ в різних групах населення підвищеного ризику допоможуть визначити потенційні переваги ПЛТ та розробити відповідні заходи у сфері охорони здоров'я. Зокрема, відсутні переконливі докази, отримані в ході клінічних випробувань, особливо щодо корінного населення та осіб з такими ознаками: діабет, зловживання алкоголем, тютюнопаління, недостатня вага, вплив кремнію, лікування стероїдами, ревматологічні захворювання і рак. Можна досліджувати як пряме направлення захворюваності на активну форму ТБ, так і методи вимірювання ризику розвитку активної форми ТБ, такі як використання генотипування для дослідження реактивації. Необхідні також докази різниці шкоди, прийнятності тестування на ЛТБІ та профілактичного лікування ТБ в конкретних групах ризику, включаючи такі несприятливі соціальні наслідки, як стигматизація.

**Визначення кращого алгоритму для виключення активної форми ТБ**

Оперативні та клінічні дослідження повинні бути проведені для виключення активної форми ТБ до початку профілактичного лікування. Слід оцінити ефективність і здійсненність алгоритмів, запропонованих в справжніх керівних настановах. Дані про дітей і вагітних жінок особливо обмежені. Для визначення найкращих стратегій відстеження контактів, а також економії коштів і підвищення практичної здійсненності (наприклад, використання мобільної рентгенографії органів грудної клітки) необхідні більш точні дані.

**Покращення діагностичних тестів і ефективності тестів на ЛТБІ в групах ризику**

Діагностичні тести з поліпшеною продуктивністю і прогностичним значенням для прогресування активної форми ТБ вкрай необхідні. Крім того, слід оцінювати ефективність тестів на ЛТБІ в різних групах ризику та повторну інфекцію і розуміти, як найкраще використовувати наявні інструменти в кожній популяції (наприклад, комбіноване або послідовне використання ШТТ та IGRA).

**Варіанти лікування ЛТБІ**

Дослідження, спрямовані на пошук короткострокових, покращених схем лікування туберкульозу, ніж рекомендовані в даний час, залишаються пріоритетними. Дослідження ефективності та небажаних явищ в певних групах ризику (наприклад, особи, що вживають наркотичні засоби, особи, що зловживають алкоголем, і літні люди) мають важливе значення. Залишається дуже мало даних про використання рифапентину у дітей <2 років та у вагітних жінок. Було б також бажано отримати дані випробувань 1HP у дітей і дорослих, не інфікованих ВІЛ, і у ЛЖВ з низьким рівнем CD4, в різних умовах. Пряме порівняння 1HP з 3HP щодо безпеки, ефективності і ефективності витрат буде корисним. Фармакокінетичні дослідження могли б допомогти встановити

оптимальну добову дозу рифапентину для дітей до 13 років, а також взаємодію між схемами лікування, що містять рифаміцин, та іншими лікарськими препаратами, зокрема, АРТ як у дорослих, так і у дітей. Крім того, необхідно оцінити стійкість захисту різних схем профілактичного лікування, в тому числі ін'єкційних препаратів тривалої дії, в умовах, коли ТБ є ендемічним, включаючи ефективність повторних курсів профілактичного лікування. Було б корисно вивчити питання про те, чому різні зацікавлені сторони вважають за краще використання різних схем лікування.

**Моніторинг небажаних явищ**

Прогнозовані рандомізовані дослідження необхідні для визначення додаткових переваг рутинного моніторингу рівня ферментів печінки в порівнянні з утворенням та лише одним клінічним наглядом для запобігання важких клінічних небажаних явищ з класифікацією даних за популяціями у групі ризику. Програмні дані про результати материнства і вагітності, включаючи післяпологовий догляд за дитиною, могли б доповнити нинішні знання про безпеку різних схем лікування ЛТБІ застосованих у період вагітності.

**Медикаментозна резистентність та профілактичне лікування туберкульозу**

Для моніторингу ризику розвитку стійкості до лікарських препаратів, що використовуються для профілактики туберкульозу, необхідні системи епіднагляду на основі програм та клінічні дослідження. Особливу увагу слід приділити схемам лікування, що містять рифаміцин, через нестачу даних. І навпаки, було б корисно дослідити вплив на профілактичне лікування високого рівня стійкості до ізоніазиду і/або рифаміцину серед поширених штамів ТБ.

**Прихильність і завершення лікування**

Ретельно розроблені дослідження, в тому числі РКД, необхідні для отримання даних про ефективність контекстно-специфічних втручань з метою підвищення прихильності до лікування і завершення лікування. Дослідження повинні включати конкретні групи ризику в залежності від наявних ресурсів і інфраструктури системи охорони здоров'я і відповідати на питання про те, як інтегрувати ПЛТ в диференційовані моделі надання послуг у зв'язку з ВІЛ. Використання цифрових технологій для поліпшення прихильності до лікування є важливою областю. Необхідні подальші дослідження щодо ефективності 3-місячної схеми щотижневого прийому рифапентину плюс ізоніазиду.

**Ефективність витрат**

Незважаючи на наявність ряду досліджень економічної ефективності ПЛТ, їх широка гетерогенність виключає комплексну оцінку економічної ефективності управління ЛТБІ, класифіковану за групами населення, а також за типами схем лікувань або втручань. Аналіз ефективності витрат з використанням параметрів з різних ресурсних установок міг би дозволити краще планувати розширення стратегії ПУПЛТ на національному або місцевому рівні.

**Профілактичне лікування осіб з МЛС-ТБ**

Рекомендація ВООЗ щодо профілактичного лікування МЛС-ТБ не повинна свідчити про меншу необхідність продовження досліджень або створювати етичні перешкоди. Для поновлення рекомендації щодо профілактичного лікування контактів осіб з МЛС/Риф-ТБ терміново необхідне РКД. Випробування повинні проводитися як серед дорослого населення, так і серед дітей, а також серед популяцій ризику, таких як ЛЖВ. Необхідно оптимізувати склад, дозування і тривалість профілактичних схем лікування МЛС-ТБ і вивчити потенційну роль нових препаратів з хорошими стерилізаційними

властивостями. Ефективність та безпечність профілактичного лікування при контакті осіб з МЛС-ТБ слід оцінювати в умовах експлуатації. Додаткові дані про ризик контакту осіб з МЛС-ТБ для прогресування активної форми ТБ будуть важливі для розуміння переваг профілактичного лікування.

**Програмне управління**

Необхідно продовжувати епідеміологічні дослідження для визначення ступеню тягаря ЛТБІ в різних географічних умовах і групах ризику, а також в якості основи для вживання заходів на національному та місцевому рівнях, включаючи комплексні підходи на рівні громад. Для різних схем лікування ЛТБІ необхідне проведення реалізації досліджень щодо конкретних бар'єрів та координаторів для того, щоб вивчити ті аспекти, щодо яких є мало фактичних даних, такі як прийнятність, здійсненність, справедливість і використання ресурсів. Необхідні також дослідження моделей надання послуг для поліпшення управління, включаючи надання додаткових заходів для курців, послуг зі зменшення шкоди для осіб, які вживають наркотичні засоби або зловживають алкоголем, а також знаходяться в місцях позбавлення волі. Моделі здійснення домашніх господарств можуть підвищити ефективність і дієвість вжитих заходів. Докази, отримані в ході майбутніх судових розглядів, могли б краще визначати шляхи оптимізації стратегій відслідковування контактів в домашніх господарствах і в інших місцях. Необхідно розробити і оцінити інструменти для полегшення моніторингу і оцінки зусиль ПУПЛТ як допоміжного засобу для поліпшення майбутнього глобального керівництва.

**4. Список літератури**

1. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. N Engl J Med. 2015 May 28;372(22):2127–35.
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 Aug;2(8):e453–9.
3. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. PLOS Medicine. 2016 Oct 25;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 Feb;99(2):131–8.
5. Vynnycky E. Lifetime Risks, Incubation Period, and Serial Interval of Tuberculosis. Am J Epidemiol. 2000 Aug 1;152(3):247–63.
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. In 2018. Available from: 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 May 2;385(9979):1799–801.
8. Implementing the End TB Strategy: the essentials (WHO/HTM/TB/2015.31). Geneva, World Health Organization. 2015. Available from: 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 Apr;45(4):928–52.
10. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Geneva, World Health Organization; 2019. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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 Dec;46(6):1563–76.
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. Available from: 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. Available from: 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. Journal of the International AIDS Society. 2016 Jan;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 of Systematic Reviews. 2010 Jan 20 [cited 2019 Jul 29]; Available from: 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. In Mexico; 2019 [cited 2019 Oct 4]. Available from: 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. The Lancet. 2014 Aug;384(9944):682–90.
21. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):808–22.
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 Nov;5(11):e1080–9.
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 Mar 4;49(3):161–9.
24. Evaluation of the Effect of 3HP vs Periodic 3HP vs 6H in HIV-Positive Individuals (WHIP3TB). 2016. Available from: 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. Available from: 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. Available from: 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 May 15;205(suppl 2):S216–27.
28. US FDA. Isoniazid Tablets, USP. Available from: 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). Available from: 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 Jan 20;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 Jul 7;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 Mar;18(3):322–7.
33. Frigati L J, 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 Jun 1;66(6):496–501.
34. Garcia-Prats A J, 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 Nov 1;18(11):1292–8.
35. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. Emerg Infect Dis. 2015 Mar;21(3):500–3.
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 Aug 1;18(8):912–8.
37. Schaaf HS, Gie R P, 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 May;109(5):765–71.
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 Aug;19(8):903–12.
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. Available from: 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 Feb;19(2):137–40.
42. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07). Geneva, World Health Organization. 2017. Available from: 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):23– 25. Available from: 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 Nov;91(11):1776–82.
45. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain K P, et al. Development of a Standardized Screening Rule for Tuberculosis in People Living with HIV in Resource-Constrained Settings: Individual Participant Data Meta-analysis of Observational Studies. Murray M, editor. PLoS Med. 2011 Jan 18;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. The Lancet HIV. 2018 Sep;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 Jun;28(10):1463–72.
48. Nguyen DTM, Bang ND, Hung NQ, Beasley R P, 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 Feb;20(2):211–7.
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; 2016; Liverpool, United Kingdom.
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. Available from: 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. Available from: 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 Nov;34(11):1157–62.
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 Jun 1;121(6):e1646–52.
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 Jan 1;60(1):12–8.
55. Mandalakas AM, Hesseling AC, Gie R P, 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 Mar;68(3):247–55.
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 Jun 1;23(6):728–34.
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 Oct;17(10):1053–61.
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. The Lancet Infect Dis. 2012 Jan;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. Pai M, editor. PLoS ONE. 2011 Mar 29;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 Jun 15;193(12):1421–8.
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 Jun;19(6):647–53.
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 Jan 6;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. 2013 Dec 3;131203133239003.
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 Mar 22;8(3):e1001012.
66. Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. Cochrane Infectious Diseases Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 Aug 29 [cited 2019 Aug 28]; Available from: 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 of Systematic Reviews. 1999 Jan 25 [cited 2019 Aug 28]; Available from: 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 Aug 15;167(4):248.
69. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis. 1999 Oct;3(10):847–50.
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 Mar;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 Sep 16;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. IJMS. 2016 Jun 17;17(6):960.
73. Spyridis N P, 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 Sep 15;45(6):715–22.
74. van Zyl S, Marais BJ, Hesseling AC, Gie R P, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Jan;10(1):13–8.
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 Aug 2;379(5):440–53.
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 Aug 2;379(5):454–63.
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 Nov 18;149(10):689–97.
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 Aug 15;170(4):445–9.
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 Mar 14;380(11):1001–11.
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 Jul 7;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 Jun;30(10):1607–15.
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 Dec 8;365(23):2155–66.
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 Mar 1;169(3):247.
84. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg S V, Schwartzman K, et al. Exposure to Latent Tuberculosis Treatment during Pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. Annals ATS. 2018 May;15(5):570–80.
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 Nov 21;167(10):689.
86. Dolutegravir (DTG) and the fixed dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD). Geneva, World Health Organization; 2018. Available from: 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 Oct 15;61(8):1322–7.
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 Apr 1;69(4):1079–85.
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 Jul 2;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 [cited 2019 Apr 25]. Available from: 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 [cited 2019 Apr 25]. Available from: 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 Oct 3;381(14):1333–46.
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. 2019 Oct 21;ciz1024.
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. Reproductive Toxicology. 2018 Sep;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. Available from: 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 Jun;18(6):392–9.
98. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. Pediatr Infect Dis J. 1997 Jan;16(1):127–9; discussion 160–162.
99. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. Pediatr Infect Dis J. 1997 Jan;16(1):118–22; 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. Reproductive Toxicology. 2019 Apr;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. Available from: 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. Available from: 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. WHO. 2017. Available from: 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 May;47(5):1327–30.
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 Apr;45(4):1170–3.
106. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid Preventive Therapy and Risk for Resistant Tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2006 May;12(5):744–51.
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):1065–71.
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. Available from: 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. Available from: http://apps.who.int/ iris/bitstream/10665/204465/1/WHO\_HTM\_TB\_2015.28\_eng.pdf

|  |  |
| --- | --- |
| **Додаткова таблиця** | |
| **Резюме змін в рекомендаціях ВООЗ з профілактичного лікування ТБ в період з 2018 року по сьогодні** | |
| Примітка: У цьому оновленні дві з рекомендацій 2018 року щодо тестування на ЛТБІ (розділ С) були включені до приміток в якості міркувань щодо реалізації; чотири рекомендації окремих варіантів ПЛТ були об'єднані в одну рекомендацію (Рекомендація 17). Рекомендації 3, 6, 9, 17 і 18 можуть застосовуватися до конкретних умов в країні незалежно від загальної національної захворюваності ТБ (див. текст і додатки для більш докладного пояснення змін). Інші рекомендації з оновленого варіанту 2018 року залишилися без змін або були відредаговані на інших мовах для більшої ясності (Рекомендації 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10-16). | |
| ***Рекомендації у оновленні 2018 року*** | ***Рекомендації у поточному оновленні*** |
| **A. Визначення популяцій у групі ризику для тестування і лікування ЛТБІ** | **1.1. Визначення популяцій для проведення тестування на ЛТБІ та профілактичного лікування ТБ** |
| *Люди, які живуть з ВІЛ* | *Люди, які живуть з ВІЛ* |
| Дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, з невідомим або позитивним шкірним туберкуліновим тестом (ШТТ), які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні проходити ПЛТ у межах комплексного пакету допомоги ВІЛ-інфікованим людям. Лікування повинно надаватися цим людям незалежно від ступеня імуносупресії, а також тим, хто проходить АРТ, тим, хто раніше проходив ПЛТ та вагітним жінкам. | 1. Дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ, повинні проходити профілактичне лікування туберкульозу у межах комплексного пакету допомоги ВІЛ-інфікованим людям. Лікування також слід надавати тим, хто проходить антиретровірусну терапію, вагітним жінкам та тим, хто раніше проходив лікування туберкульозу, незалежно від ступеня імунодепресії та навіть якщо тестування на виявлення ЛТБІ недоступне. *(мовні правки)* |
| Немовлята віком до 12 місяців, що живуть з ВІЛ, які контактують з особою, хворою на ТБ і проходять обстеження на ТБ, повинні отримувати профілактичне лікування ізоніазидом (ПЛІ) протягом 6 місяців, якщо дослідження не виявило захворювання на ТБ. | 2. Немовлята віком до 12 місяців, що живуть із ВІЛ, які контактують з особою із ТБ та які навряд чи мають активну форму туберкульозу за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, повинні отримувати профілактичне лікування туберкульозу. *(мовні правки)* |
| Дітям віком 12 місяців (або більше), які живуть з ВІЛ та несхильні до ТБ за результатами скринінгу на симптоми і які не мають контакту з особою, хворою на ТБ, слід запропонувати 6 місяців ПЛІ в рамках комплексного пакету заходів з профілактики та догляду у зв'язку з ВІЛ, якщо вони живуть в умовах високої поширеності ТБ. | 3. Дітям віком від 12 місяців, що живуть із ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, слід пропонувати профілактичне лікування туберкульозу як частину комплексного пакету профілактики та допомоги ВІЛ-інфікованим людям, якщо вони живуть в умовах високої передачі ТБ, незалежно від контакту з особою із туберкульозом. *(відноситься до умов з високим ступенем передачі ТБ, а не до поширеності)* |

|  |  |
| --- | --- |
| ***Рекомендації у оновленні 2018 року*** | ***Рекомендації у поточному оновленні*** |
| Усі діти, що живуть з ВІЛ, які успішно завершили лікування захворювання на ТБ, можуть отримувати ізоніазид ще протягом 6 місяців. | 4. Усі діти, що живуть із ВІЛ, які успішно пройшли лікування захворювання на ТБ, можуть проходити профілактичне лікування туберкульозу. *(мовні правки)* |
| *ВІЛ-негативні побутові контакти* | *Побутові контакти (незалежно від ВІЛ-статусу)* |
| Дітям віком до 5 років, які мають ВІЛ-негативний результат, та які мають побутові контакти з особами з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними настановами, слід проводити ПЛТ. | 5. Дітям віком до 5 років, які є побутовими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, слід проводити профілактичне лікування туберкульозу, навіть якщо тест на виявлення ЛТБІ недоступний. *(мовні правки)* |
| У країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ діти, підлітки та дорослі, які мають побутові контакти з особами з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, повинні систематично тестуватися та проходити профілактичне лікування ЛТБІ. | *Додано до наступної рекомендації та супроводжуючий її коментар*  6. Дітям віком від 5 років, підлітками та дорослим, які є побутовими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень та у яких не виявлено активної форми ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, можна проводити профілактичне лікування туберкульозу. |
| У країнах з високою захворюваністю на ТБ діти віком від 5 років, підлітки та дорослі, які мають побутові контакти з особами з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, у яких за певної клінічної оцінки або відповідно національним рекомендаціями не виявлено активної форми ТБ, можуть отримати ПЛТ. |
| У вибраних побутових контактів з високим ризиком хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю може бути розглянуто профілактичне лікування на основі індивідуалізованої оцінки ризику та клінічного обґрунтування. | 7. У вибраних побутових контактів з високим ризиком хворих на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю може бути розглянуто профілактичне лікування на основі індивідуалізованої оцінки ризику та клінічного обґрунтування. *(без змін)* |
| *Інші групи ризику* | *Інші групи ризику* |
| Осіб, які починають анти-ФНП терапію, або отримують діаліз, або готуються до трансплантації органів чи гематологічної трансплантації, або мають силікоз, слід систематично перевіряти та лікувати ЛТБІ. | 8. Осіб, які починають анти-ФНП терапію, або отримують діаліз, або готуються до трансплантації органів чи гематологічної трансплантації, або мають силікоз, слід систематично перевіряти та лікувати ЛТБІ. *(мовні правки)* |
| В країнах з низьким рівнем захворювання на ТБ, систематичне тестування та лікування ЛТБІ може розглядатися для ув’язнених, працівників охорони здоров’я, іммігрантів з країн з великим тягарем ТБ, бездомних та осіб, що вживають наркотичні засоби. | 9. Систематичне тестування та лікування ЛТБІ може розглядатися для ув’язнених, працівників охорони здоров’я, іммігрантів з країн з великим тягарем ТБ, бездомних та осіб, що вживають наркотичні засоби. *(мовні правки; зняття обмежень шляхом встановлення ступеня тягаря ТБ)* |
| Системне тестування на ЛТБІ не рекомендується надавати особам, хворим на діабет, особам, що надмірно споживають алкоголь, курцям та особам із недостатньою вагою, якщо до них вже не застосовуються вище перераховані рекомендації. | 10. Систематичне тестування та лікування ЛТБІ не рекомендується особам, хворим на діабет, особам, що надмірно споживають алкоголь, курцям та особам із недостатньою вагою, якщо вони також не належать до інших груп ризику, включених у вищезазначені рекомендації. *(мовні правки)* |

|  |  |
| --- | --- |
| ***Рекомендації у оновленні 2018 року*** | ***Рекомендації у поточному оновленні*** |
| **B. Алгоритми виключення активної форми ТБ** | **1.2. Алгоритми виключення активної форми ТБ** |
| Дорослим та підліткам, що живуть із ВІЛ, слід пройти скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Ті, хто не повідомляють про симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати ваги або нічної пітливості, навряд чи мають активну форму туберкульозу, і їм слід запропонувати профілактичне лікування, незалежно від статусу АРТ. | 11. Дорослим та підліткам, що живуть із ВІЛ, слід пройти скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Ті, хто не повідомляють про симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати ваги або нічної пітливості, навряд чи мають активну форму туберкульозу, і їм слід запропонувати профілактичне лікування, незалежно від статусу АРТ. *(без змін)* |
| Дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із симптомів поточного кашлю, лихоманки, втрати ваги або нічної пітливості, можуть мати активну форму туберкульозу, і їх слід перевірити на наявність ТБ та інших захворювань, які викликають такі симптоми. | 12. Дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із симптомів поточного кашлю, лихоманки, втрати ваги або нічної пітливості, можуть мати активну форму туберкульозу, і їх слід перевірити на наявність ТБ та інших захворювань та запропонувати профілактичне лікування, якщо активна форма туберкульозу виключена. *(мовні правки)* |
| Особам, що живуть із ВІЛ та проходять АРТ, може бути запропонована рентгенографія органів грудної клітини та профілактичне лікування, якщо у них немає аномальних рентгенографічних результатів. | 13. Особам, що живуть із ВІЛ та проходять АРТ, може бути запропонована рентгенографія органів грудної клітки та профілактичне лікування, якщо у них немає аномальних рентгенографічних результатів. *(без змін)* |
| Немовлята та діти, що живуть із ВІЛ, які мають слабкий набір ваги, лихоманку або поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку на наявність ТБ та інших захворювань, що викликають такі симптоми. Якщо захворювання на ТБ виключено після відповідної клінічної оцінки, цим дітям має бути запропоновано профілактичне лікування, незалежно від їх віку. | 14. Немовлята та діти, що живуть із ВІЛ, які мають слабкий набір ваги, лихоманку або поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку на наявність ТБ та інших захворювань, що викликають такі симптоми. Якщо захворювання на ТБ виключено після відповідної клінічної оцінки або відповідно до національних керівництв, цим дітям слід запропонувати профілактичне лікування туберкульозу, незалежно від їх віку. *(мовні правки)* |
| Відсутність будь-яких симптомів ТБ та відсутність аномальних результатів рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ серед ВІЛ-негативних побутових контактів віком від 5 років та інших груп ризику до профілактичного лікування. | 15. Відсутність будь-яких симптомів ТБ та відсутність аномальних результатів рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ серед ВІЛ-негативних побутових контактів віком від 5 років та інших груп ризику до профілактичного лікування. *(без змін)* |
| **C. Тест на виявлення ЛТБІ** | **1.3. Тест на виявлення ЛТБІ** |
| Для тесту на виявлення ЛТБІ може бути використаний шкірний туберкуліновий тест (ШТТ) або аналіз на вивільнення гамма-інтерферону (IGRA). | 16. Для тесту на виявлення ЛТБІ може бути використаний шкірний туберкуліновий тест (ШТТ) або аналіз на вивільнення гамма-інтерферону (IGRA). *(без змін)* |
| Особи, що живуть із ВІЛ, та мають позитивний тест на виявлення ЛТБІ, отримують більше користі від профілактичного лікування, ніж ті, у кого тест на ЛТБІ негативний; тестування на ЛТБІ може бути використано там, де це можливо, для виявлення таких осіб. | *Включено в міркування щодо впровадження* |
| Тестування на ЛТБІ за допомогою ШТТ або IGRA не є обов'язковою умовою для початку профілактичного лікування у ЛЖВ, або у дітей, що є побутовими контактами, віком до 5 років. |  |

|  |  |
| --- | --- |
| ***Рекомендації у оновленні 2018 року*** | ***Рекомендації у поточному оновленні*** |
| **D. Варіанти профілактичного лікування ЛТБІ** | **1.4. Варіанти профілактичного лікування ТБ** |
| Монотерапія ізоніазидом протягом 6 місяців рекомендується для лікування ЛТБІ як у дорослих, так і у дітей в країнах з високою і низькою захворюваністю на ТБ. | *Об'єднані в одну рекомендацію, що застосовуються до всіх умов*  17. Для лікування ЛТБІ незалежно від ВІЛ-статусу рекомендуються такі варіанти: 6 або 9 місяців ізоніазиду щодня або 3-місячна схема рифапентину плюс ізоніазид щотижня, або 3-місячна схема ізоніазиду плюс рифампіцин щодня. 1-місячна схема рифапентину плюс ізоніазид щодня або 4 місяці рифампіцину щодня також можуть бути запропоновані в якості альтернативи. |
| Рифампіцин плюс ізоніазид щодня протягом 3 місяців повинен пропонуватися в якості альтернативи 6-місячної монотерапії ізоніазидом в якості профілактичного лікування дітей та підлітків віком до 15 років в країнах з високою захворюваністю на ТБ. |
| Рифампіцин плюс ізоніазид щотижня протягом 3 місяців повинен пропонуватися в якості альтернативи 6-місячної монотерапії ізоніазидом в якості профілактичного лікування дітей та дорослих в країнах з високою захворюваністю на ТБ. |
| Наступні варіанти рекомендуються для лікування ЛТБІ в країнах з низькою захворюваністю на ТБ в якості альтернативи 6-місячної монотерапії ізоніазидом: 9 місяців ізоніазиду щодня або 3-місячна схема лікування рифапентином плюс ізоніазид щотижня, або 1-місячна схема лікування рифапентином плюс ізоніазид щодня, або 3-4-місячна схема лікування ізоніазидом плюс рифапентин щодня, або 3-4-місячна схема лікування рифапентином. |
| В умовах великої передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які мають невідомий або позитивний результат ШТТ і навряд чи мають активну форму ТБ, мають отримати ПЛІ принаймні протягом 36-місяців, незалежно від того, отримують вони АРТ чи ні. ПЛІ також повинно призначатися незалежно від ступеня імуносупресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності. | 18. В умовах високого показника передачі ТБ дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які мають невідомий або позитивний результат тесту на виявлення ЛТБІ і навряд чи мають активну форму ТБ, мають отримати профілактичне лікування ізоніазидом щодня (ПЛІ) принаймні протягом 36 місяців. ПЛІ щодня протягом 36 місяців слід вводити незалежно від того чи отримує особа АРТ чи ні, та незалежно від ступеня імунодепресії, анамнезу попереднього лікування ТБ та вагітності в умовах з високими показниками передачі ТБ, як визначено національними органами. *(відноситься до умов з високим ступенем передачі ТБ)* |

Для отримання додаткової інформації звертайтеся до:

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

20, Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland

Вебсайт Глобальної програми

протидії туберкульозу: www.who.int/tb

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

