

Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 1: Профілактика

Профілактичне лікування
туберкульозу

Видання друге



World Health
Organization

Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 1: Профілактика

Профілактичне лікування туберкульозу

Видання друге



Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 1: профілактика – профілактичне лікування туберкульозу, видання друге

ISBN 978-92-4-009619-6 (електронна версія)

ISBN 978-92-4-009620-2 (друкована версія)

© Всесвітня організація охорони здоров'я, 2024 рік

Деякі права захищені. Цей документ надається 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 документу, як зазначено нижче. Використання цього документу не означає, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукцію чи послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонене. У разі адаптації консолідованих настанов необхідно ліцензувати свою роботу відповідно до умов тієї ж або аналогічної ліцензії Creative Commons. У разі перекладу цих настанов 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 видання англійською мовою є автентичним виданням.»

Будь-яке посередництво, що стосується суперечок, які виникають у зв'язку з ліцензією, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

Пропоноване цитування. Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 1: профілактика – профілактичне лікування туберкульозу, видання друге. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2024. Ліцензія: **CC BY-NC-SA 3.0 IGO**.

Бібліографічний запис (БЗ). Бібліографічний запис доступний за посиланням <https://iris.who.int/>.

Продажі, права та ліцензування. Щоб придбати публікації ВООЗ, перейдіть за посиланням <https://www.who.int/publications/book-orders>. Інформація щодо подання запитів стосовно комерційного використання, а також стосовно прав і ліцензування міститься за посиланням <https://www.who.int/copyright>.

Матеріали третіх сторін. Якщо ви хочете повторно використовувати матеріали з цього документу, які належать третім сторонам, наприклад, таблиці, рисунки чи зображення, ви несеєте відповідальність за з'ясування необхідності отримання дозволу для такого повторного використання та отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій внаслідок порушення будь-якого зі складових, які належать третім сторонам, у цьому документі покладається виключно на користувача.

Загальні попередження про відмову 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 їх 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 їм перевагу порівняно з іншими виробниками аналогічної продукції, не згаданими у цьому керівництві. За винятком помилок та упущень, назви фірмових продуктів вирізняються першими великими літерами.

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

Зміст

Подяка.....	iv
Перелік скорочень та абревіатур.....	viii
Визначення термінів.....	ix
Стислий огляд.....	xi
Вступ.....	1
1. Рекомендації.....	3
1.1 Визначення груп населення, яким показано профілактичне лікування ТБ.....	3
1.2 Скринінг на ТБ та виключення діагнозу захворювання на ТБ.....	9
1.3 Обстеження на наявність ТБ-інфекції.....	19
1.4 Варіанти профілактичного лікування ТБ.....	21
2. Моніторинг і оцінка.....	31
3. Прогалини в наукових дослідженнях.....	33
Список літератури.....	37
Додаток 1. Рекомендації за Консолідованими настановами ВООЗ щодо туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу, 2-ге видання 2024 року та попереднє видання 2020 року.....	47
Додаток 2. Методи та групи експертів.....	52
Додаток 3. Таблиці з фактичними даними, узагальненими за методом GRADE.....	62
Додаток 4. Таблиці доказових даних для прийняття рішень з використанням підходу GRADE.....	102
Додаток 5. Короткий огляд неопублікованих досліджень (PICO 10).....	221
A5.1 Короткий огляд клінічних досліджень ТВ CHAMP та V-QUIN.....	221
A5.2 Застосування фторхінолонів в якості профілактичного лікування ТБ серед контактів хворих на МЛС/Риф-ТБ: Систематичний огляд.....	234
A5.3 Оцінювання прийнятності фторхінолону (левофлоксацину) серед контактів пацієнтів з МЛС-ТБ : якісне дослідження.....	243
A5.4 Опитування для вивчення можливості програмного застосування левофлоксацину (Lfx) в якості ПЛТ для контактів хворих на МЛС-ТБ.....	246

Подяка

Рекомендації та текст *Консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 1: Профілактика – профілактичне лікування туберкульозу, видання друге* з'явилися в результаті співпраці багатьох фахівців різних спеціальностей, які володіють широкими знаннями та досвідом у сфері політики громадського здоров'я, управління програмами боротьби з туберкульозом (ТБ) та надання клінічної допомоги пацієнтам з ТБ. Рекомендації, що містяться в цих настановах, розроблялися послідовно створеними групами з розробки настанов (ГРН), скликаними ВООЗ, остання з яких провела засідання в грудні 2023 року. ВООЗ висловлює подяку всім експертам, які брали участь у підготовці цих настанов, за їх внесок.¹

Координацію створення та написання цих керівних настанов здійснювали Avinash Kanchar, Dennis Falzon, Saskia den Boon та Matteo Zignol під загальним керівництвом Tereza Kasaeva, Керівниці Всесвітньої програми ВООЗ по боротьбі з туберкульозом.

Група з розробки настанов

До складу Групи з розробки настанов (ГРН) ввійшли наступні експерти: Mênonli Adjibimey (Національна програма боротьби з ТБ, Бенін), Rolando Cedillos (Сальвадорський університет і Національна лікарня Розалес, Сальвадор), Ana Ciobanu (колишня Національна програма боротьби з ТБ, Республіка Молдова), Alexander Kay (Бейлорський медичний коледж, Есватіні), Naira Khachatryan (Національна програма боротьби з ТБ, Армєнія), Amir Khan (Професійне об'єднання заради соціального розвитку, Пакістан), Blessina Kumar (Глобальна коаліція поборників подолання ТБ, Індія), Natalia Litvinenko (Національний інститут фізіотерії і пульмонології, Україна), Nasehi Mahshid (Керівник програми боротьби з ТБ, Тегеран, Ісламська Республіка Іран), Charisse Malbacias (Департамент охорони здоров'я, Філіпіни), Alberto Matteelli (Університет Брешиа, Італія), Norbert Ndjeka (Національний департамент охорони здоров'я, ПАР), Senia Rosales Klintz (Європейський центр з контролю та профілактики захворювань, Швеція), Nicole Salazar Austin (Освітній центр Джона Гопкінса в галузі клінічної міжнародної охорони здоров'я, Сполучені Штати Америки [США]), Susan Swindells (Університет Небраски, США), Stavia Turyahabwe (Міністерство охорони здоров'я, Уганда) і Paran Winarni (Консультативна рада Глобальної спільноти боротьби з туберкульозом, Індонезія). Головуючим ГРН був Norbert Ndjeka, а методологом системи оцінки обґрунтованості наукових рекомендацій GRADE був Lawrence Mbuagbaw (Макмастерський університет, Канада).

Зовнішні рецензенти

До складу Групи зовнішніх рецензентів (ГЗР) ввійшли наступні експерти: Helen Ayles (Лондонська школа гігієни і тропічної медицини, Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії [Сполучене Королівство]), Anurag Bhargava (Лікарня Йенепойя медичного коледжу, Індія), Gavin Churchyard (Інститут Аурум, ПАР), Raquel Duarte (Європейське товариство спеціалістів з респіраторної системи та Університет Порту, Португалія), Amita Gupta (Університет Джона Гопкінса, США), Anthony D Harries (Міжнародний союз по боротьбі з туберкульозом і захворюваннями легень, Франція), Nino Lomtadze (Національна програма боротьби з ТБ, Грузія), Ruslan Malyuta (ЮНІСЕФ), Giovanni B. Migliori (Науково-дослідний центр Maugeri, Італія), Lindiwe Mvusi (Національний департамент охорони здоров'я, ПАР), Anastasia Samoilova (Національна програма боротьби з ТБ, російська федерація), Alena Skrahina (Республіканський центр фізіотерії, Білорусь), Carrie Tudor (Університет Джона Гопкінса, факультет сестринської справи, США) та Valentina Vilc (Національна програма боротьби з ТБ, Республіка Молдова).

¹ Більш детальна інформація щодо галузей експертних знань, гендерного та географічного розподілу, декларацій про наявність/відсутність інтересів та вирішення потенційних конфліктів членів ГРН 2023 р. та Групи зовнішніх рецензентів надана в Додатку 2.

Група аналізу доказових даних

Експерти Harsimren Sidhu, Stephanie Law та Richard Menzies (Університет Макгілла, Канада) провели систематичний огляд доказових даних, дослідження можливості впровадження на рівні країн та якісне дослідження контактних осіб, і надали стислі звіти по науковому дослідженню використання левофлоксацину у контактних осіб, які зазнали впливу туберкульозу з множинною лікарською стійкістю PICO 10; див. [додатки 3-5](#)) для таблиці «Докази-рішення» системи оцінки обґрунтованості наукових рекомендацій GRADE. Наступні експерти представили ГРН результати досліджень, які мають відношення до питання PICO: Gregory Fox (Сіднейський університет і Вулкокський інститут наукових досліджень в галузі медицини, Австралія), Anneke Hesselting і Thomas Wilkinson (Стелленбоський університет, ПАР), Trinh Duong (Університетський коледж Лондона, Сполучене Королівство), Leonardo Martinez (Бостонський університет, США) і James Seddon (Імперський коледж Лондона, Сполучене Королівство).

Керівна група ВООЗ з координації створення настанов

До складу Керівної групи ВООЗ з координації створення настанов ввійшли наступні експерти: Annabel Baddeley, Annemieke Brands, Saskia den Boon, Dennis Falzon, Nazir Ismail, Avinash Kanchar, Cecily Miller, Fuad Mirzayev, Sabine Verkuil, and Matteo Zignol (Всесвітня програма ВООЗ по боротьбі з туберкульозом); Françoise Renaud, Marco Antonio De Avila Vitoria and Elena Vovc (Всесвітні програми по боротьбі з ВІЛ, гепатитами та ІПСШ); Andreas Reis (Управління головного наукового експерта); Lorenzo Moja (Відділ доступу до лікарських препаратів та товарів медичного призначення); Jean-Louis Abena (Регіональне бюро ВООЗ для країн Африки); Pedro Avedillo (Регіональне бюро ВООЗ для країн Південної і Північної Америки); Vineet Bhatia (Регіональне бюро ВООЗ для країн Південно-Східної Азії); Askar Yedilbayev (Європейське регіональне бюро ВООЗ); Martin van den Boom (Регіональне бюро ВООЗ для країн Східно-Середземноморського регіону); і Kyung Hyun Oh (Регіональне бюро ВООЗ для країн Західно-Тихоокеанського регіону).

Інші учасники

Наступні експерти брали участь в якості спостерігачів під час засідань ГРН: Sevim Ahmedov (Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), США); Andrew Burke, Frances Garden, Tasnim Hasan, Thomas Lung і Thu Anh Nguyen (Сіднейський університет, Австралія); Sapna Bamrah Morris і Anand Date (Центри США з контролю та профілактики захворювань, США); Siobhan Carroll (Університет Макгілла, Канада); Jacob Creswell (Партнерство Стоп ТБ, Швейцарія); Celeste Gracia Edwards (Глобальний Фонд, Швейцарія); Agnes Gebhard (Фонд боротьби з туберкульозом KNCV, Королівство Нідерландів); Diana Gibb, Yohhei Hamada і Molebogeng (Lele) Rangaka (Університетський коледж Лондона, United Kingdom); Kobto Koura (Міжнародний союз по боротьбі з туберкульозом і захворюваннями легень, Франція); Simon H. Schaaf (Стелленбоський університет, ПАР); Cherise Scott (UNITAID, Швейцарія); і Giorgia Sulis (Оттавський університет, Канада).

ВООЗ висловлює подяку Комітету з перегляду керівних настанов зі його внесок в процес перегляду та затвердження цих настанов перед публікацією.

Фінансування

Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 1: Профілактика – профілактичне лікування туберкульозу, видання друге були створені за грантової фінансової підтримки, наданої USAID, Центрами США з контролю та профілактики захворювань та Unitaid Всесвітній організації охорони здоров'я.

Рекомендації щодо профілактичного лікування туберкульозу,

оновлена версія 2020

Група з розробки настанов

До складу Групи з розробки оновленої версії (2020 р.) *Консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу* ввійшли наступні експерти: Mohammed Al Lawati (терапевт-консультант, Оман); Helen Ayles (Інфекційні хвороби та міжнародна охорона здоров'я, Лондонська школа гігієни і тропічної медицини, Zambia); Rolando Cedillos (Служба боротьби з інфекційними хворобами та інтегрована програма боротьби з ІПСШ/ВІЛ/СНІДом, Сальвадор);

Padmapriyadarsini Chandrasekaran (Національний науково-дослідний інститут фізіотерапії, Індія); Diana Gibb (Рада з досліджень в галузі медицини, Сполучене Королівство); Yohhei Hamada (Науково-дослідний інститут фізіотерапії, Японська асоціація боротьби з туберкульозом, Японія); Anthony D. Harries (Міжнародний союз по боротьбі з туберкульозом і захворюваннями легень, Франція; і Лондонська школа гігієни і тропічної медицини, Лондон, Сполучене Королівство); Alexander Kay (Бейлорський медичний коледж, Глобальна програма по боротьбі з туберкульозом, Есватіні); Nasehi Mahshid (Департамент боротьби з туберкульозом та лепрою, Центр контролю інфекційних захворювань, Міністерство охорони здоров'я та освіти в галузі медицини, Ісламська Республіка Іран); Alberto Matteelli (Університет Брешиї, Центр співпраці ВООЗ по боротьбі з ТБ/ВІЛ та елімінації ТБ, Італія); Lindiwe Mvusi (Національний департамент охорони здоров'я, ПАР); Kuldeep Singh Sachdeva (Національна програма елімінації туберкульозу, Індія); Nandi Siegfried (Рада з досліджень в галузі медицини / Університет Кейптауну, ПАР); Ezio Távara dos Santos Filho (член Спеціальної групи ВООЗ з питань громадянського суспільства, Бразилія); Marieke van der Werf (Європейський центр з профілактики та контролю захворювань, Швеція); Wim Vandeveld (Консультативна рада Глобальної спільноти по боротьбі з ТБ, ПАР); and Irina Vasilyeva (Міністерство охорони здоров'я, російська федерація). ГРН очолювали Lindiwe Mvusi та Nandi Siegfried. Крім головування в ГРН, Dr Siegfried також виступив в якості методиста системи оцінки GRADE.

Зовнішні рецензенти

До складу Групи зовнішніх рецензентів (ГЗР) ввійшли наступні експерти: Connie Erkens (Фонд протидії туберкульозу KNCV, Королівство Нідерландів); Steve Graham (Центр міжнародної охорони здоров'я дітей, Університет Мельбурна, Австралія); Giovanni B. Migliori (Науково-дослідний центр Maugeri, Італія); Rohit Sarin (Національний інститут фізіотерапії та пульмонології, Індія); James Seddon (Імперський коледж Лондона, Сполучене Королівство); Alena Skrahina (Республіканський науково-практичний центр пульмонології та фізіотерапії, Білорусь); та Carrie Tudor (Міжнародна рада медичних сестер, ПАР). Крім того, люди, які відгукнулися на заклик провести громадське обговорення, зроблений 1 липня 2019 року, внесли редакторські правки до проєкту настанов.

Група аналізу доказових даних

Вказані нижче експерти долучилися до роботи по огляду і підсумовуванню доказових даних для цих настанов:

Mayara Bastos, Jonathon Campbell та Richard Menzies (Університет Макгілла, Канада) розробили першу версію розрахунків та виноску до зведеної таблиці доказових даних системи оцінки обґрунтованості наукових рекомендацій GRADE для досліджень використання 4-місячної схеми монотерапії рифампіцину щодня (PICO 6).

Richard Chaisson та Ritesh Ramchandani (Університет Джона Гопкінса, США) разом з Susan Swindells (Медичний центр університету Небраски, США) розробили першу версію розрахунків та виноску до зведеної таблиці доказових даних системи оцінки обґрунтованості наукових рекомендацій GRADE для дослідження BRIEF-TB/A5279 1-місячної схеми із застосуванням рифапентину глос ізоніазиду щодня (PICO 7).

Yohhei Hamada (Науково-дослідний інститут фізіотерапії, Японська асоціація боротьби з туберкульозом, Японія) дослідив та підготував звіт щодо систематичного огляду та мета-аналізу безпечності профілактичного лікування ізоніазидом під час вагітності (PICO 9), за підтримки Carmen Figueroa (Всесвітня програма ВООЗ по боротьбі з туберкульозом) та Mario Sánchez (ВООЗ, Лікування неінфекційних захворювань, профілактика інвалідності, насильства та каліцтва). Lynne M. Mofenson (Консультант, Департамент ВООЗ по боротьбі з ВІЛ) взяли участь у підготовці якісного аналізу безпечності використання ізоніазиду під час вагітності. Amita Gupta і Nicole Salazar-Austin (Університет Джона Гопкінса, США) надали неопубліковану інформацію зі своїх досліджень, щоб скласти повний огляд доказових даних.

Керівна група ВООЗ з координації створення настанов

До складу Керівної групи ВООЗ з координації створення настанов ввійшли наступні експерти: Annabel Baddeley, Annemieke Brands, Dennis Falzon, Carmen Figueroa, Medea Gegia, Christopher Gilpin, Philippe Glaziou, Avinash Kanchar та Matteo Zignol (Всесвітня програма ВООЗ по боротьбі з туберкульозом); Françoise Renaud та Satvinder Singh (Департамент ВООЗ по боротьбі з ВІЛ/СНІДом); Andreas Reis (Департамент інформації, доказів та досліджень); та Lorenzo Moja (Департамент основних лікарських засобів та товарів медичного призначення). Wilson Were (Департамент ВООЗ з охорони здоров'я матерів, немовлят, дітей та підлітків) також долучився до перегляду цих настанов.

Інші учасники

Наступні експерти брали участь в якості спостерігачів під час засідань ГРН: Sevim Ahmedov (Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), США); Draurio Barreira Cravo Neto (Unitaid, Швейцарія); AnandDate (Центри з контролю та профілактики захворювань, США); Lucia Gonzalez Fernandez (Міжнародна спілка боротьби зі СНІДом, Швейцарія); Harry Hausler (Лікування ТБ/ВІЛ, ПАР); Cecily Miller (Каліфорнійський університет в Сан-Франциско, США); Surbhi Modi (Центри з контролю та профілактики захворювань, США); Suvanand Sahu (Партнерство «Стоп-ТБ», Швейцарія); Anna Scardigli (Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Швейцарія).

ВООЗ висловлює подяку Комітету з перегляду керівних настанов зі його внесок в процес перегляду та затвердження цих настанов перед публікацією.

Фінансування

Оновлена версія 2020 р. *Консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу* була створена за грантової фінансової підтримки, наданої Агентством США з міжнародного розвитку (USAID) та російською федерацією Всесвітній організації охорони здоров'я.

Перелік скорочень та аббревіатур

1HR	1-місячна схема лікування із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щодня
3HR	3-місячна схема лікування із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щотижня
3HR	3-місячна схема лікування із застосуванням рифампіцину плюс ізоніазид щодня
4R	4-місячна схема монотерапії рифампіцином щодня
6H	6-місячна схема монотерапії ізоніазидом щодня
6Lfx	6-місячна схема лікування із застосуванням левофлоксацину щодня
9H	9-місячна схема монотерапії ізоніазидом щодня
АРТ	антиретровірусна терапія
БЦЖ	бацила Кальметта-Герена (вакцина)
CAD	комп'ютеризоване виявлення
ДІ	довірчий інтервал
СРБ	С-реактивний білок
ОГК	рентген органів грудної клітки
ГЗР	група зовнішніх рецензентів
ГРН	група з розробки настанов
GRADE	Система оцінки обґрунтованості наукових рекомендацій (grading of recommendations, assessment, development and evaluation)
IGRA	аналіз на виявлення інтерферону-гамма
ПЛІ	профілактичне лікування ізоніазидом (або монотерапія)
ЛТІ	латентна туберкульозна інфекція
МЛС-ТБ	туберкульоз з множинною лікарською стійкістю
mWRD	молекулярний діагностичний експрес-тест, рекомендований ВООЗ
ВШ	відношення шансів
РІСО	населення, інтервенція, порівняння і результати
УППЛТ	управління програмами профілактичного лікування туберкульозу
РКД	рандомізоване контрольне дослідження
ВР	відносний ризик
Риф-ТБ	рифампіцин-резистентний туберкульоз
ТБ	туберкульоз
ТБІ	туберкульозна інфекція
ШПТБ	шкірна проба на туберкульозну інфекцію на основі антигену <i>M. tuberculosis</i>
ФНП	фактор некрозу пухлини
ПЛТ	профілактичне лікування туберкульозу
ТШП	туберкулінова шкірна проба
США	Сполучені Штати Америки
USAID	Агентство США з міжнародного розвитку
W4SS	чотирисимптомний алгоритм скринінгу на ТБ, рекомендований ВООЗ
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я

Визначення термінів

Примітка: Визначення, перелічені нижче, застосовуються до термінів, що використовуються в цих настановах. В інших контекстах вони можуть мати різні значення.

Раннє виявлення випадків захворювання: синонім систематичного скринінгу на наявність захворювання на туберкульоз (ТБ), проте, зазвичай проводиться поза межами закладу охорони здоров'я.

Підліток: особа віком 10–19 років.

Дорослий: особа віком старше 19 років.

Бактеріологічно підтверджений ТБ: означає ТБ, діагностований на основі біологічного зразка, проаналізованого методом мікроскопії мазку, культуральним методом (методом бактеріологічного посіву) або за допомогою швидких діагностичних тестів, рекомендованих ВООЗ, наприклад, Xpert[®] MTB/RIF, або за допомогою ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву (який виконується на зразку сечі).

Дитина: особа віком молодше 10 років.

Контактна особа: будь-яка особа, яка контактувала з людиною, хворою на ТБ.

Відстеження та обстеження контактних осіб: систематичне виявлення раніше не діагностованого захворювання на ТБ та туберкульозної інфекції (ТБІ) серед контактних осіб індексного пацієнта та/або в умовах, де відбувається передача інфекції. Включає клінічне обстеження та/або проведення аналізів і надання відповідного протитуберкульозного лікування (для осіб з підтвердженим ТБ) або профілактичного лікування ТБ (ПЛТ) (для осіб, у яких немає захворювання на ТБ).

Місця з високим рівнем передачі ТБ: середовище з високою частотою людей з невиявленою або недіагностованою хворобою на туберкульоз, або в якому присутні хворі на туберкульоз і існує високий ризик передачі туберкульозу. Хворі на туберкульоз є найбільш заразними, коли вони не лікуються або лікуються неналежним чином. Поширенню інфекції сприяють генеруючі аерозолі процедури та присутність високосприйнятливих людей.

Побутовий контакт: особа, яка проживала в одному житловому приміщенні з індексним пацієнтом впродовж однієї або більше ночей, а також протягом частих або тривалих денних періодів впродовж 3 місяців до початку поточного лікування.

Індексний пацієнт (індексний випадок ТБ): Вперше виявлена особа будь-якого віку з новим або рецидивуючим ТБ у конкретному домогосподарстві або в інших порівнянних умовах, в яких інші особи могли мати контакт з хворим. Індексний пацієнт - це особа, на якій зосереджується відстеження та обстеження контактних осіб, але яка не обов'язково є джерелом інфікування.

Немовля: дитина віком молодше 1 року (12 місяців).

Люди, які вживають наркотики: особи, які практикують шкідливе або небезпечне вживання психоактивних речовин, що може негативно вплинути на їх здоров'я, соціальне життя, ресурси та правове становище.

Управління програмами профілактичного лікування ТБ (РМТРТ): всі скоординовані дії державних і приватних медичних працівників та громади, спрямовані на надання ПЛТ людям, які цього потребують.

Шкірна проба: внутрішньошкірне введення туберкуліну (ТШП) або антигену *M. tuberculosis* (ШПТБ) з метою викликати реакцію, яка свідчить про ТБ.

Профілактичне лікування ТБ (ПЛТ): лікування, що надається особам, які вважаються носіями ТБ і мають ризик розвитку захворювання на ТБ, з метою зниження цього ризику. Також називається лікуванням ЛТІ або туберкульозної інфекції, або профілактичною терапією ТБ.

Туберкульоз (ТБ): захворювання, викликане *M. tuberculosis*. В цьому документі, воно називається «захворювання на ТБ», щоб відрізнити його від «ТБ інфекції».

Туберкульозна інфекція (ТБІ): стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *M. tuberculosis* без клінічних проявів захворювання на ТБ. Більшість інфікованих людей не мають ознак або симптомів туберкульозу, але перебувають у групі ризику розвитку захворювання на ТБ. Раніше ТБІ називали «латентною туберкульозною інфекцією» або ЛТІ, але, оскільки інфекцію не завжди можна вважати латентною, перевага надається терміну "туберкульозна інфекція" (ТБІ). Не існує загальноприйнятого стандартного тесту для безпосереднього виявлення інфекції *M. tuberculosis* у людини.

Недостатня вага (вага нижче норми): у людей віком 19 років і старше це зазвичай означає індекс маси тіла $< 18,5 \text{ кг/м}^2$; у людей віком молодше 19 років це означає співвідношення маси тіла до віку менше -2 z-бали.

Стислий огляд

Туберкульозна інфекція (ТБ) - це стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *M. tuberculosis* без клінічних проявів захворювання на туберкульоз. Згідно з оцінками, близько чверті населення по всьому світу інфіковано туберкульозом. Профілактичне лікування туберкульозу (ПЛТ) - одна з основних інтервенцій, рекомендованих ВООЗ для досягнення цілей Стратегії з подолання туберкульозу, яка була затверджена на Засіданні ООН високо рівня з питань туберкульозу у вересні 2023 року. ПЛТ – це частина більш широкої системи профілактичних заходів, передбачених компонентами 1 і 2 Стратегії «Подолання туберкульозу», до яких входять скринінг на туберкульоз, інфекційний контроль, профілактика та догляд за людьми з ВІЛ та іншими супутніми захворюваннями і ризиками для здоров'я, доступ до системи загальної медичної допомоги, соціального захисту та подолання бідності.

Настанови ВООЗ щодо ПЛТ враховують ймовірність розвитку захворювання на ТБ у конкретних групах ризику, епідеміологію та тягар ТБ, а також ймовірність отримання загальної користі від лікування для громадського здоров'я. Основна цільова аудиторія цих настанов - співробітники міністерств охорони здоров'я, інші особи, відповідальні за розробку політики у сфері ТБ, ВІЛ, інфекційних захворювань, охорони здоров'я матері та дитини, а також технічні партнери, які надають підтримку національним програмам. Це друге видання *Консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу: профілактика туберкульозу* розроблено на основі та на заміну попередньої версії настанов ВООЗ щодо управління програмами профілактичного лікування туберкульозу (УППЛТ). Основними його завданнями було включити в настанови найновіші докази, зокрема щодо ПЛТ для людей, які контактували з туберкульозом з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС-ТБ/Риф-ТБ), а також оновити рекомендації щодо систематичного скринінгу та аналізів на туберкульозну інфекцію (ТБ). Частина тексту рекомендацій було відредаговано, щоб зробити їх більш зрозумілими ([Інформаційний блок 1](#)).

Інформаційний блок 1. Основні зміни у настановах в поточній оновленій версії (див. також Додаток 1)

- Рекомендацію по призначенню ПЛТ для МЛС-ТБ/Риф-ТБ оновили, щоб привести її у відповідність з відповідним населенням, інтервенцією, порівнянням та результатом (PICO) і доказовими даними, огляд яких здійснила Група з розробки настанов (ГРН) у грудні 2023 року.
- Дві рекомендації щодо симптомного скринінгу на ТБ серед дорослих та підлітків з ВІЛ об'єднали, щоб включити виконання скринінгу в ПЛТ.
- Було додано одну рекомендацію щодо використання нових тестів на основі антигену *M. tuberculosis* для діагностики туберкульозної інфекції (ТБІ), яку ВООЗ опублікувала у 2022 році.
- Три рекомендації щодо використання нових рекомендованих методів скринінгу та дві рекомендації щодо скринінгу на ТБ серед побутових контактів та інших груп ризику було додано з Керівних настанов ВООЗ щодо скринінгу на ТБ 2021 року.
- Одну рекомендацію щодо схем ПЛТ розділили на дві: одну - стосовно схем лікування, яка має сильну рекомендацією, а іншу - стосовно альтернативних схем лікування, які має умовну рекомендацію.
- Дві рекомендації, застарілі або складні для розуміння, вилучили, а замість них додали коментарі в тексті. Одна з них - це рекомендація проти систематичного тестування та лікування ТБІ серед людей, хворих на цукровий діабет, людей, які вживають алкоголь, курців та людей з низькою вагою; інша - щодо проведення 36-місячної схеми лікування ізоніазидом людям, які живуть з ВІЛ, в середовищах з високим рівнем передачі туберкульозу.
- Текст дев'яти рекомендацій відредагували з урахуванням сучасної термінології.
- Алгоритм проведення ПЛТ серед контактних осіб, людей з ВІЛ та інших груп ризику переглянули, з урахуванням нових варіантів скринінгу та тестування на ТБІ.
- Таблицю дозування лікарських засобів для ПЛТ вилучили, її опублікують лише у другому виданні Оперативного керівництва ВООЗ з профілактичного лікування туберкульозу.
- Зміст настанов оновили і доповнили актуальними посиланнями та найсвіжішими доказовими даними, зокрема щодо одночасного застосування рифапентину з долутегравіром та безпечності рифапентину і левофлоксацину.
- Оновлено розділ «Прогалини в наукових дослідженнях», щоб врахувати найновіші проаналізовані доказові дані.
- Було оновлено додатки, в які внесли доповнення та зміни.

Це друге видання *Консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу* було розроблено відповідно до вимог Комітету з перегляду настанов ВООЗ. У процесі оновлення або формулювання рекомендацій та визначення їх сили ГРН враховувала достовірність найновіших наявних доказових даних щодо ефективності та шкоди, а також достовірність доказів, цінностей і вподобань, питання забезпечення рівності, використання ресурсів, прийнятності та можливості впровадження. ГРН розглянула висновки найкращих наявних доказових даних для кожної підгрупи населення з підвищеним ризиком, вірогідність прогресування від інфікування до захворювання на туберкульоз у кожній групі, а також рівень захворюваності на туберкульоз порівняно з загальним населенням. Надаючи рекомендацію проводити тестування на ТБІ та призначати ПЛТ, ГРН керувалася принципом, що користь для окремої особи переважає ризик. Тестування на ТБІ бажано проводити завжди, коли є така можливість, щоб виявити людей з найвищим ризиком розвитку ТБ. Такі інструменти, як рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) у поєднанні з методами комп'ютерної діагностики (CAD), виявлення С-реактивного білка (СРБ) та рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести (mWRD), слід використовувати для виключення діагнозу захворювання на туберкульоз до початку ПЛТ. Потребу в додаткових ресурсах для впровадження настанови не слід розглядати як бар'єр, а радше як стимул для програмної мобілізації відповідного рівня фінансування.

21 рекомендація у цьому виданні *Консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу: профілактика туберкульозу* стосується критично важливих етапів УППЛТ та каскаду профілактичної допомоги: виявлення груп ризику (люди з ВІЛ у рамках пакету послуг з ВІЛ, побутові контакти та інші), скринінг на туберкульоз та виключення діагнозу захворювання на туберкульоз, обстеження на наявність ТБ, надання лікування та підтримки, управління несприятливими реакціями на лікарські засоби та моніторинг несприятливих явищ, прихильність до лікування та завершення лікування (Таблиця 1). Більшість рекомендацій, які викладені у версії 2020 року, майже не зазнали змін. Внесені зміни в основному стосуються включення 6-місячної схеми лікування левофлоксацином (6Lfx) щодня як варіанту ПЛТ для людей, які контактують з МЛС-ТБ/Риф-ТБ, в усіх середовищах, при дотриманні певних умов. Сюди також включені інші рекомендації, що стосуються УППЛТ, опубліковані в інших настановах ВООЗ, починаючи з 2020 року. Висвітлено операційні обмеження, які потребують термінових дій з боку країн для досягнення глобальних цілей. Нові настанови супроводжуються другим виданням Оперативного посібника ВООЗ з профілактичного лікування туберкульозу, в якому містяться практичні поради щодо програмної реалізації оновлених рекомендацій. Обидві публікації є компонентами шестимодульної серії консолідованих настанов та оперативних посібників ВООЗ, які охоплюють всі аспекти профілактики та лікування туберкульозу. Обидва документи буде розміщено на Платформі ВООЗ з обміну знаннями з питань туберкульозу (<https://extranet.who.int/tbknowledge>).

Таблиця 1. Рекомендації, які містяться в Консолідованих настановах ВООЗ щодо туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу^a

1.1. Визначення груп населення, яким показане профілактичне лікування ТБ

Люди, які живуть з ВІЛ

1. Дорослим та підліткам, які живуть з ВІЛ, і у яких, за результатами належного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, ймовірність захворювання на ТБ є низькою, слід призначати профілактичне лікування ТБ в рамках комплексного пакету послуг з догляду за ВІЛ-інфікованими. Лікування також слід призначати особам, які приймають антиретровірусну терапію, вагітним жінкам і особам, які раніше проходили лікування від туберкульозу, незалежно від ступеню імуносупресії, і навіть якщо немає доступу до аналізів на ТБ-інфекцію.

2. Немовлятам віком до 12 місяців, які живуть з ВІЛ і перебувають у контакті з хворим на туберкульоз і у яких, за результатами належного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, ймовірність захворювання на туберкульоз є низькою, слід призначати профілактичне лікування від туберкульозу.

3. Дітям віком 12 місяців і старше, які живуть з ВІЛ і у яких, за результатами належного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, ймовірність захворювання на туберкульоз вважається низькою, слід призначати профілактичне лікування ТБ в рамках комплексного пакету послуг з профілактики та лікування ВІЛ-інфекції, якщо вони проживають в місцях з високим рівнем передачі ТБ, незалежно від наявності контакту з хворим на ТБ.

4. Всім дітям, які живуть з ВІЛ та успішно завершили лікування від захворювання на ТБ, можна призначати профілактичне лікування ТБ.

Побутові контакти людей, хворих на ТБ (незалежно від ВІЛ-статусу)

5. Дітям віком до 5 років, які перебувають у побутовому контакті з особами з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом і у яких не виявлено захворювання на туберкульоз за результатами належного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, слід призначити профілактичне лікування ТБ, навіть якщо немає можливості провести аналізи на ТБ інфекцію.

6. Дітям віком 5 років і старше, підліткам та дорослим, які перебувають у побутовому контакті з особами з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, у яких за результатами належного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не виявлено захворювання на ТБ, можна призначити профілактичне лікування ТБ.

Інші люди в групі ризику

7. Люди, які починають анти-ФНП (фактор некрозу пухлини) терапію, перебувають на діалізі, готуються до трансплантації органів чи препаратів крові або хворіють на силікоз, повинні проходити систематичні обстеження на ТБ-інфекцію та отримувати лікування ТБ-інфекції.

8. Систематичне обстеження на ТБ-інфекцію та лікування ТБ інфекції можна призначити ув'язненим, медичним працівникам, іммігрантам з країн з високим тягарем туберкульозу, безхатченкам та людям, які вживають наркотики.

1.2. Скринінг на ТБ і виключення діагнозу захворювання на ТБ

9. Немовлята та діти, які живуть з ВІЛ, які погано набирають вагу, мають підвищену температуру або наявний кашель, або у яких в анамнезі був контакт з хворим на туберкульоз, повинні пройти обстеження на туберкульоз та інші захворювання, що викликають такі симптоми. Якщо після належного клінічного обстеження або відповідно до національних настанов діагноз захворювання на ТБ виключено, цим дітям слід призначити профілактичне лікування ТБ, незалежно від їхнього віку.

10. Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на ТБ згідно з клінічним алгоритмом. Особи, які не повідомляють про будь-який із наступних симптомів - наявний кашель, підвищена температура, втрата ваги або нічна пітливість, скоріше за все, не хворіють на туберкульоз. Особи, які повідомляють про будь-який з цих симптомів, можуть хворіти на ТБ, їх слід обстежити на захворювання на ТБ та інші хвороби і призначити профілактичне лікування ТБ, якщо діагноз захворювання на ТБ виключено, незалежно від того, приймають вони антиретровірусну терапію чи ні.

11. У дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на захворювання на ТБ можна використовувати рентген органів грудної клітки.

12. У дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на захворювання на ТБ можна використовувати аналіз на С-реактивний білок з пороговим рівнем > 5 мг/л.

13. У дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на захворювання на ТБ можна використовувати рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести.

14. У ВІЛ-негативних побутових контактів віком 5 років і старше та інших груп ризику відсутність будь-яких симптомів ТБ та відсутність патологічних ознак ТБ на рентгенограмі органів грудної клітки можна використовувати для виключення діагнозу захворювання на ТБ перед початком профілактичного лікування ТБ.

15. У осіб віком 15 років і старше, які належать до груп населення, яким рекомендовано проводити скринінг на ТБ, систематичний скринінг на захворювання на ТБ можна здійснювати за допомогою симптомного скринінгу, рентгену органів грудної клітки або молекулярних діагностичних експрес-тестів, рекомендованих ВООЗ, окремо або в комбінації.

16. У осіб віком до 15 років, які близько контактують з хворим на ТБ, систематичний скринінг на захворювання на ТБ необхідно проводити за допомогою скринінгу будь-якого з наступних симптомів: кашлю, підвищеної температури або недостатнього приросту маси тіла; або за допомогою рентгену органів грудної клітки; або за допомогою обох цих методів скринінгу разом.

1.3. Обстеження на наявність ТБ інфекції

17. Для обстеження на наявність ТБ-інфекції можна використовувати або туберкулінову шкірну пробу (ТШП, проба Манту), або аналіз на вивільнення інтерферону-гамма (IGRA).

18. Для обстеження на наявність ТБ-інфекції можна використовувати шкірні проби на туберкульозну інфекцію на основі антигену *Mycobacterium tuberculosis* (ШПТБ).

1.4. Варіанти профілактичного лікування ТБ

Профілактичне лікування ТБ із застосуванням ізоніазиду або рифампіцину

19. Незалежно від ВІЛ-статусу рекомендуються наступні варіанти профілактичного лікування ТБ: 6 або 9 місяців монотерапії ізоніазидом щодня, або 3-місячна схема лікування рифапентином плюс ізоніазид щотижня, або 3-місячна схема лікування ізоніазидом плюс рифампіцин щодня.

20. Незалежно від ВІЛ-статусу можна застосовувати такі альтернативні варіанти профілактичного лікування ТБ: 1-місячна схема лікування рифапентином плюс ізоніазид щодня або 4-місячна схема лікування рифампіцином щодня.

Профілактичне лікування ТБ із застосуванням левофлоксацину

21. Для контактних осіб, які контактували з туберкульозом з множинною лікарською стійкістю або з рифампіцин-резистентним туберкульозом, в якості профілактичного лікування ТБ потрібно застосовувати 6-місячну схему лікування левофлоксацином щодня.

*Рекомендації в поточній оновленій версії порівнюються з рекомендаціями, викладеними в настановах 2020 року, в [Додатку 1](#).

Вступ

Загальні відомості

Туберкульозна інфекція (ТБ), згідно визначення, - це стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *M. tuberculosis* без клінічних проявів захворювання на ТБ. (1). Оскільки не існує аналізу, який слугує «золотим стандартом» для виявлення ТБ, глобальний тягар цього захворювання достеменно невідомий, проте, за оцінками, близько чверті населення світу інфіковані *M. tuberculosis* (2,3). Переважна більшість людей з ТБ не мають ознак або симптомів захворювання на туберкульоз і не є заразними, хоча вони перебувають у групі ризику щодо розвитку захворювання на туберкульоз та можливості стати заразними. Низка досліджень продемонструвала, що за останні десятиліття в середньому у 5-10% інфікованих ТБ людей розвинеться захворювання на туберкульоз упродовж життя, як правило, протягом перших 5 років після первинного інфікування (4,5). Ризик захворювання на туберкульоз після інфікування залежить від декількох факторів, найважливішим з яких - це стан імунітету (1). На другому засіданні високого рівня Організації Об'єднаних Націй з питань туберкульозу у 2023 році країни- учасниці взяли на себе зобов'язання надати ПЛТ принаймні 45 мільйонам людей у період з 2024 по 2027 рік (6).

ПЛТ- критично важливий компонент Стратегії ВООЗ з подолання туберкульозу та інших заходів, спрямованих на елімінацію туберкульозу (7-9). Ефективність існуючих на даний час схем ПЛТ варіює від 60% до 90% (1). Проте потенційна користь від лікування повинна бути виважено співставлена з ризиком виникнення несприятливих явищ, пов'язаних з прийомом ліків. Масове обстеження на ТБ та лікування ТБ, яке охоплює все населення, наразі неможливе, оскільки методи тестування недосконалі, існує ризик серйозних, потенційно летальних несприятливих реакцій на лікарські засоби, а вартість лікування була б високою, що не дає очевидної користі для груп населення з низьким ризиком. Користь ПТП з більшою ймовірністю переважатиме шкоду для інфікованих людей, які належать до груп населення, в яких ризик розвитку захворювання на туберкульоз значно перевищує такий ризик для населення в цілому. Для людей, які контактують з МЛС-ТБ, який важче піддається лікуванню, ніж лікарсько-чутливий туберкульоз, забезпечення відповідного ПЛТ може бути більш доцільним та обґрунтованим рішенням. Управління програмами ПЛТ (УППЛТ) передбачає комплексний пакет інтервенцій: виявлення та обстеження осіб, які мають проходити обстеження, надання ефективного, безпечного лікування таким чином, щоб більшість людей, які розпочали лікування, завершили його без ризику виникнення несприятливих явищ або з мінімальним ризиком їх виникнення, а також моніторинг та оцінка. УППЛТ є частиною ширшої системи профілактичних заходів, передбачених у компонентах 1 і 2 Стратегії Подолання туберкульозу починаючи зі скринінгу на туберкульоз, інфекційного контролю, профілактики та лікування ВІЛ-інфекції та інших супутніх захворювань і ризиків для здоров'я, доступу до загальної медичної допомоги, соціального захисту та подолання бідності.

Обґрунтування

Настанови ВООЗ щодо ПЛТ ґрунтуються на ймовірності того, що ТБ може прогресувати в захворювання на ТБ у певних групах ризику, на відповідній епідеміології та тягарі ТБ, а також на можливості реалізації та корисності інтервенції для громадського здоров'я. Очікується, що глобальна політика ВООЗ створить основу для розробки національних настанов щодо УППЛТ, адаптованих до місцевих реалій. Ці настанови передбачають масове розширення ПЛТ, у тому числі на людей, які контактували з МЛС-ТБ/Риф-ТБ, тоді як охоплення цією інтервенцією у світі все ще дуже низьке, навіть у пріоритетних цільових групах населення (10). Видання консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу 2020 року стало першим у серії модулів консолідованих настанов з різних аспектів надання допомоги у зв'язку з туберкульозом, доповнених оперативними посібниками. Ці документи було опубліковано на Платформі ВООЗ з обміну знаннями з питань туберкульозу в 2021 році, а в 2022 році вийшов навчальний модуль з аналогічним змістом (11). Видання настанов щодо ПЛТ 2024 року та відповідного операційного посібника (12) замінить попередні версії на Платформі ВООЗ з обміну знаннями з питань туберкульозу.

Сфера тематичного охоплення поточної оновленої версії настанов

Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу містять рекомендації для чотирьох основних етапів каскаду надання профілактичної допомоги, а саме: виявлення груп ризику, скринінг на туберкульоз та виключення діагнозу захворювання на туберкульоз, обстеження (аналізи) на туберкульоз, а також вибір та застосування схеми ПЛТ. Друге видання настанов з ПЛТ матиме таку саму сферу тематичного охоплення.

З часу попереднього оновлення настанов у 2020 році відбулося кілька подій, які вплинули на політику ПЛТ. Серед них - перегляд настанов ВООЗ щодо скринінгу на туберкульоз та нові методи аналізів на ТБ (13,14). Крім того, було завершено два визначальні дослідження щодо застосування ПЛТ у контактних осіб, які контактували з хворими на МЛС-ТБ (15,16). У світлі цих нових подій та незмінного попиту з боку країн-учасниць на рекомендації щодо того, як найкращим чином захистити людей, які мають ризики інфікування ТБ, настанови щодо ПЛТ від 2020 року оновили, щоб забезпечити, що ці рекомендації і надалі ґрунтуються на найновіших наявних доказових даних.

У поточній оновленій версії розглядається огляд доказових даних по одному питанню, сформульованому у форматі PICO²:

- Чи покращує ПЛТ із застосуванням левофлоксацину результати лікування серед контактних осіб, які контактували з МЛС-ТБ або Риф-ТБ у порівнянні з іншими схемами лікування або відсутністю лікування?

Методи, які використовували експертні групи, та пошук доказових даних описано в [Додатках 2–5](#). У процесі ухвалення рішень щодо формулювання та сили рекомендацій ГРН враховувала докази не лише ефективності та безпечності інтервенції, але й інші аспекти, важливі як для людей, які належать до груп ризику, так і для програми, а саме: цінності, вподобання, потреби в ресурсах, вартість, вплив на забезпечення рівності у сфері охорони здоров'я, прийнятність та можливість виконання, як показано в таблицях «Докази-рішення» системи оцінки обґрунтованості наукових рекомендацій GRADE ([Додаток 4](#)). Узагальнені неопубліковані дані, які також використовувались під час написання нових рекомендацій, наведені в [Додатку 5 \(17,18\)](#).

Інші зміни, внесені до настанов, представлені в [Інформаційному блоці 1](#). Рекомендації, які містяться в другому виданні, порівнюються з рекомендаціями в настановах від 2020 року в [Додатку 1](#).

Цільова аудиторія

Друге видання Керівних настанов ВООЗ з ПЛТ містить повний перелік рекомендацій з ПЛТ для країн/організацій, які реалізують Стратегію ВООЗ з подолання туберкульозу, а також для країн, які працюють над елімінацією туберкульозу (8,9). Настанови призначені, насамперед, для використання в національних програмах з ТБ і ВІЛ та програм охорони здоров'я матері і дитини або їх аналогів у міністерствах охорони здоров'я, а також іншими особами, відповідальними за розробку політик у сфері боротьби з ТБ, ВІЛ, інфекційними захворюваннями та охорони здоров'я матері і дитини. Ці настанови також стануть у нагоді співробітникам міністерств юстиції, виправних закладів та інших державних установ, які надають медичну допомогу, у тому числі пенітенціарних, соціальних та імміграційних служб. Крім того, ці настанови призначені для лікарів державного та приватного секторів, які працюють у сфері боротьби з туберкульозом, ВІЛ, інфекційними захворюваннями, профілактики, охорони здоров'я дітей та боротьби з неінфекційними захворюваннями, такими як хронічна хвороба нирок та онкологічні захворювання. Ці настанови безпосередньо стосуються людей, які належать до груп ризику, яким рекомендоване ПЛТ, а саме - людей з ВІЛ, осіб, які контактують з хворими на туберкульоз, та інших людей з підвищеним ризиком прогресування ТБІ в захворювання на туберкульоз, для яких існують докази користі профілактичного лікування.

² Population, Intervention, Comparator and Outcome (Населення, Інтервенція, Порівняння і Результат) Див. [Додатки 2 і 3](#) в яких наведено повний перелік PICO та узагальнених доказових даних з настанов, опублікованих, починаючи з 2018 року.

1. Рекомендації

1.1 Визначення груп населення, яким показано профілактичне лікування ТБ

Згідно з оцінками, серед осіб, інфікованих *M. tuberculosis*, середній ризик прогресування ТБ-інфекції у захворювання на туберкульоз протягом життя становить близько 5-10% (4). Цей ризик особливо високий серед дітей віком молодше 5 років та людей з ослабленим імунітетом (7). Оскільки будь-яке лікування пов'язане з ризиком шкоди та втрат нереалізованих альтернативних варіантів, ПЛТ повинно бути вибірково спрямоване на групи населення з найвищим ризиком прогресування ТБ-інфекції у захворювання, які отримують найбільшу користь від такого лікування. При визначенні груп підвищеного ризику потрібно враховувати епідеміологію та шляхи передачі ТБ в країні, щоб оптимізувати лікування для забезпечення тривалого захисту. Комплексна індивідуальна клінічна оцінка, яка враховує співвідношення між ризиками та перевагами для людини, якій призначено лікування, має вирішальне значення. У цьому розділі містяться рекомендації щодо визначення груп населення з найбільшим ризиком прогресування ТБ-інфекції у захворювання на ТБ та/або вразливих до несприятливих результатів лікування, а саме: людей з ВІЛ, контактних осіб та інших осіб з підвищеним ризиком.

Люди, які живуть з ВІЛ

1. Дорослим та підліткам, які живуть з ВІЛ, і у яких, за результатами належного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, ймовірність захворювання на ТБ є низькою, слід призначити профілактичне лікування ТБ в рамках комплексного пакету послуг з догляду за ВІЛ-інфікованими. Лікування також слід призначити особам, які приймають антиретровірусну терапію, вагітним жінкам і особам, які раніше проходили лікування від туберкульозу, незалежно від ступеню імуносупресії, і навіть якщо немає доступу до аналізів на ТБ-інфекцію. *(Сильна рекомендація, висока якість розрахункових показників ефекту)*

2. Немовлятам віком до 12 місяців, які живуть з ВІЛ і перебувають у контакті з хворим на туберкульоз і у яких, за результатами належного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, ймовірність захворювання на туберкульоз є низькою, слід призначити профілактичне лікування від туберкульозу. *(Сильна рекомендація, помірна якість розрахункових показників ефекту)*

3. Дітям віком 12 місяців і старше, які живуть з ВІЛ, і у яких, за результатами належного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, ймовірність захворювання на туберкульоз вважається низькою, слід призначити профілактичне лікування ТБ в рамках комплексного пакету послуг з профілактики та лікування ВІЛ-інфекції, якщо вони проживають в місцях з високим рівнем передачі ТБ, незалежно від наявності контакту з хворим на ТБ. *(Сильна рекомендація, низька якість розрахункових показників ефекту)*

4. Всім дітям, які живуть з ВІЛ та успішно завершили лікування від захворювання на ТБ, можна призначити профілактичне лікування ТБ. *(Умовна рекомендація, низька якість розрахункових показників ефекту)*

Обґрунтування та доказові дані

ТБ - це найчастіша причина СНІД-асоційованої смертності в усьому світі, незважаючи на прогрес у забезпеченні доступу до антиретровірусної терапії (АРТ) (19). У 2022 році ТБ став причиною близько 167 000 смертей серед людей, які живуть з ВІЛ, що становить близько третини всіх смертей від ВІЛ (10). У всьому світі ймовірність захворіти на туберкульоз у людей з ВІЛ приблизно у 18 разів вища, ніж у людей не інфікованих ВІЛ.

Рекомендація 1 - призначати ПЛТ всім людям з ВІЛ - була вперше опублікована ВООЗ у 2011 році (20). Систематичний огляд 12 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) виявив, що профілактичне лікування знижує загальний ризик захворювання на ТБ на 33% (відносний ризик [ВР] 0,67, 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,51; 0,87) серед 8578 людей з ВІЛ, включених у дослідження (21). Для осіб з позитивним результатом туберкулінової шкірної проби (ТШП) зниження зросло до 64% (ВР 0,36, 95% ДІ 0,22; 0,61). Хоча це зниження не було статистично значущим, воно становило 14% серед осіб з негативним результатом ТШП (ВР 0,86, 95% ДІ 0,59; 1,26) та осіб з невідомим результатом ТШП (ВР 0,86, 95% ДІ 0,48; 1,52). Проте більшість досліджень, включених до огляду, були проведені до впровадження АРТ, і зараз з'являється все більше доказів ефективності ПЛТ у людей, які приймають АРТ, отриманих в рамках обсерваційних досліджень і РКД. Захворюваність на ТБ була високою серед усіх людей з ВІЛ, які не отримували профілактичне лікування ізоніазидом (ПЛІ), у тому числі серед осіб з кількістю клітин CD4 > 350/мм³ і з негативними результатами ТШП (22). Подвійне сліпе РКВ за участю 1329 людей з ВІЛ, які приймали АРТ, виявило, що ефект ПЛІ статистично значуще не відрізнявся серед осіб з позитивним або негативним результатом ТШП або IGRA (23). РКВ за участю 2056 ВІЛ-інфікованих осіб виявило додаткові переваги ПЛТ плюс АРТ у зниженні захворюваності на ТБ та загальної смертності (24,25). Ранній початок АРТ та 6-місячна схема ПЛІ незалежно один від одного призводили до зниження ризику розвитку тяжких ВІЛ-асоційованих захворювань на 44% та ризику смерті від будь-якої причини на 35% порівняно з ризиками при відтермінованому початку АРТ та відсутності ПЛІ. Захисний ефект тривав понад 5 років.

На той час ГРН проаналізувала докази, отримані в результаті систематичних оглядів, і обговорила кожну групу ризику, визначену на основі поширеності ТБ, ризику прогресування ТБ-інфекції у захворювання на ТБ, а також захворюваності на ТБ порівняно з загальною популяцією. Вони дійшли висновку, що докази свідчать про явну користь систематичного обстеження та лікування ТБІ для людей, які живуть з ВІЛ. У формулюванні поточної рекомендації йдеться про аналізи на ТБІ, не включаючи ТШП, а саме, про аналіз на виявлення інтерферону-гамма (IGRA), тоді як нові шкірні проби на туберкульозну інфекцію на основі антигену (ШПТБ) розглядаються в якості альтернативних варіантів (див. **Рекомендації 17 і 18**). ПЛТ необхідно призначати дорослим і підліткам з ВІЛ, незалежно від їх імунного статусу і того, чи приймають вони АРТ, з огляду на докази захисного ефекту, який доповнює ефект від антиретровірусної терапії. Систематичний огляд досліджень, проведених до впровадження АРТ, показав корисність проведення ПЛТ одразу після успішного завершення лікування ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ, у країнах з показником захворюваності на ТБ > 100/100 000 населення (26,27). Починаючи з 2011 року, ПЛТ рекомендована дітям з ВІЛ, які раніше проходили лікування від ТБ (див. наступний розділ). Втім, не було знайдено жодних доказів на користь профілактичного лікування людей, які успішно завершили лікування від МЛС-ТБ або ШЛС-ТБ. Ефект повторних курсів ПЛТ також незрозумілий через брак доказів, і тому не було надано жодних рекомендацій (28). Відносний ризик передачі ТБ визначається місцевими органами влади на основі ризику контакту (наприклад, захворюваності на ТБ, наявності недиагностованої або неналежно пролікованої хвороби, щільності населення, факторів навколишнього середовища) та імунної відповіді хазяїна (29).

Вагітні жінки з ВІЛ входять до групи ризику захворювання на ТБ, що може мати тяжкі наслідки як для матері, так і для плоду, зокрема підвищений ризик материнської та дитячої смертності (30). Вагітність не повинна перешкоджати жінкам з ВІЛ отримувати ПЛТ лікарськими засобами, які широко застосовуються для лікування туберкульозу і вважаються безпечними для застосування під час вагітності, такими як ізоніазид та рифампіцин (віднесені Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США до категорії С (31,32)). У **Розділі 1.4** представлено позицію щодо застосування ПЛТ під час вагітності.

Рекомендації 2-4 були вперше опубліковані ВООЗ у 2011 році (20). Систематичний огляд, проведений для створення початкових рекомендацій, включав два дослідження, обидва з яких проводились в ПАР. Одне з них свідчило про значне зниження смертності та захист від ТБ серед ВІЛ-інфікованих дітей, які отримували ізоніазид протягом 6 місяців (33). В іншому, щоправда, не було виявлено жодних переваг профілактичного лікування для немовлят, у яких ВІЛ-інфекція була виявлена в перші 3-4 місяці життя, і у яких не було відомо про

контакт із хворим на туберкульоз, і яким було швидко розпочато АРТ та яких щомісяця ретельно контролювали на предмет нового контакту із хворим на туберкульоз або виникнення захворювання на туберкульоз (34). Нечисленні РКВ включали дітей, які приймали АРТ. В одному дослідженні за участю 167 дітей, які приймали АРТ, захворюваність на ТБ була нижчою серед дітей, які отримували ПЛТ, ніж серед дітей, які його не отримували, але різниця не була статистично значущою (співвідношення частоти захворюваності 0,51, 95% ДІ 0,15; 1,75) (35). Когортне дослідження виявило додатковий захисний ефект ПЛТ у дітей, які приймають АРТ (36).

Немовлятам з ВІЛ віком до 12 місяців ГРН рекомендувала призначати ПЛТ лише тим дітям, у яких в анамнезі був побутовий контакт з хворим на ТБ і які не вважаються хворими на ТБ за результатами обстежень, проведених згідно з національними настановами, через обмежену кількість даних щодо переваг лікування. ГРН наполегливо рекомендує призначати ПЛТ дітям з ВІЛ віком 12 місяців і старше, але без клінічних проявів, що вказують на захворювання на ТБ, незважаючи на низьку якість доказів, через очевидні переваги, які спостерігаються у дорослих з ВІЛ, та високий ризик захворювання на ТБ серед людей з ВІЛ. Діти з ВІЛ віком 12 місяців і старше, у яких присутні клінічні прояви або які є контактними особами, повинні пройти подальше обстеження та лікування від захворювання на ТБ або від ТБІ згідно з показаннями (див. також Рис. 1).

ГРН зазначила, що, хоча докази ефективності ПЛТ у дітей, які приймають АРТ, обмежені, вони є біологічно обґрунтованими, враховуючи докази додаткових ефектів у дорослих людей з ВІЛ, які приймають АРТ. Таким чином, ПЛТ рекомендоване дітям, незалежно від того, приймають вони АРТ чи ні.

Незважаючи на обмежену кількість доказів щодо корисності ПЛТ для дітей з ВІЛ після успішного завершення лікування ТБ (20), ГРН вважає, що для діти з ВІЛ, які перебувають у групі ризику повторного інфікування ТБ, ПЛТ може бути корисною. Тому ГРН надала умовну рекомендацію, що усім дітям з ВІЛ, які успішно пройшли лікування від ТБ і проживають у місцях з високим рівнем передачі ТБ, згідно з визначенням національних органів влади (див. також [Визначення](#)) можна призначати курс ПЛТ. Його можна розпочати одразу після прийому останньої дози протитуберкульозного лікування або пізніше, відповідно до клінічного висновку.

Побутові контакти хворих на ТБ, незалежно від ВІЛ-статусу

5. Дітям віком до 5 років, які перебувають у побутовому контакті з особами з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом і у яких не виявлено захворювання на туберкульоз за результатами належного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, слід призначати профілактичне лікування ТБ, навіть якщо немає можливості провести аналізи на ТБ інфекцію. *(Сильна рекомендація, висока якість розрахункових показників ефекту)*

6. Дітям віком 5 років і старше, підліткам та дорослим, які перебувають у побутовому контакті з особами з бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, у яких за результатами належного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не виявлено захворювання на ТБ, можна призначати профілактичне лікування ТБ. *(Умовна рекомендація, низька якість розрахункових показників ефекту)*

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація 5 була вперше опублікована ВООЗ у 2015 році, а **рекомендація 6** - у 2018 році (17,37). Систематичний огляд, проведений для рекомендацій 2015 року щодо побутових контактів у країнах із захворюваністю на ТБ > 100/100 000 населення, було оновлено у 2018 році (37-39) (див. РІСО 1 у Додатку 3). Метою огляду було визначити поширеність ТБІ, прогресування ТБІ у захворювання на ТБ та кумулятивну поширеність ТБ серед побутових контактів, з розбивкою по вікових групах. Було додано ще 19 досліджень, опублікованих у період з 2014 по 2016 рік. Хоча проаналізовані докази стосувалися контактних ВІЛ-негативних дітей, діти з ВІЛ, які є побутовими контактами людини з бактеріологічно підтвердженим легеневим ТБ, також повинні проходити обстеження та лікування за необхідності.

Поширеність ТБІ була вище серед підлітків віком старше 15 років та дорослих, ніж серед дітей віком молодше 5 років, які мали найбільший ризик розвитку захворювання на ТБ. Порівняно з дітьми віком до 5 років, які перебували в побутовому контакті з хворим на ТБ, сумарне відношення ризиків розвитку захворювання на ТБ було нижчим у дітей

віком 5-15 років (0,28, 95% ДІ 0,12; 0,65, чотири дослідження) та для дітей віком старше 15 років (0,22, 95% ДІ 0,08; 0,60, три дослідження). Усі побутові контакти, незалежно від їхнього віку або статусу ТБІ, мали значно вищий ризик розвитку захворювання на ТБ, ніж у загальному населенні (Таблиця 2).

Таблиця 2. Зведена оцінка ризику захворювання на ТБ серед побутових контактів, з розбивкою по вікових групах та статусу ТБІ на початку дослідження порівняно із загальним населенням.

Вік (в роках)	ТБІ-позитивний на початку дослідження				Незалежно від статусу ТБІ на початку дослідження			
	Спостереження до 12 місяців		Спостереження до 24 місяців		Спостереження до 12 місяців		Спостереження до 12 місяців	
	Кіл-ть досліджень	Відн ош. ризи ків	Кіл-ть досліджень	Відн ош. ризи ків	Кіл-ть досліджень	Відн ош. ризи ків	Кіл-ть досліджень	Відн ош. ризи ків
Загальне населення	–	1.0 (станд. знач.)	–	1.0 (станд. знач.)	–	1.0 (станд. знач.)	–	1.0 (станд. знач.)
0–4	2	24.3 (0.73–81.0)	3	22.9 (7.7–68.6)	3	25.9 (16.9–39.7)	5	14.8 (9.8–22.3)
5–14	2	27.1 (17.5–54.1)	3	8.2 (2.3–29.4)	3	24.1 (16.9–34.4)	5	6.3 (2.9–13.7)
≥ 15	1	30.7 (17.5–54.1)	2	13.4 (9.5–18.8)	1	24.7 (14.2–43.0)	3	11.7 (7.6–18.0)

Обидві рекомендації можна застосовувати як до людей з ВІЛ, так і ВІЛ-негативних осіб. ГРН зазначила значно вищий ризик розвитку туберкульозу у немовлят та дітей молодшого віку (до 5 років). Крім того, у дітей молодшого віку хвороба може розвиватися швидко, і вони мають найбільший ризик розвитку важкої та дисемінованої форми захворювання, що пов'язано з високим рівнем захворюваності та смертності. Тому ГРН наполегливо рекомендує призначення ПЛТ дітям у віці до 5 років, незалежно від їхнього ВІЛ-статусу та наявної епідеміології туберкульозу, але лише після виключення діагнозу захворювання на ТБ.

ПЛТ також умовно рекомендується для побутових контактів в інших вікових групах, відповідно до клінічного висновку щодо співвідношення шкоди та користі для окремих осіб, а також національної та місцевої епідеміології ТБ, з особливою увагою до поточної передачі ТБ. У цій групі бажано підтвердити ТБІ за допомогою аналізу IGRA або шкірної проби (див. Розділ 1.3). За наявності доказів від помірного до високого рівня якості, настанови 2015 року наполегливо рекомендували систематичне обстеження на ТБІ та лікування ТБІ серед контактних осіб, незалежно від віку, у країнах із показником захворюваності на ТБ < 100/100 000 населення (37). В оновленій версії настанов 2020 року ГРН вважає, що цю рекомендацію можна застосовувати в будь-якій країні, незалежно від тягаря ТБ, якщо в наявності є надійні аналізи на ТБІ та аналізи для виключення діагнозу ТБ. Призначення лікування може бути обґрунтованим без проведення аналізу на ТБІ після оцінки ризику інфікування та розвитку захворювання на ТБ в конкретному середовищі. ГРН зазначила, що важливими факторами при впровадженні цих рекомендацій є здатність людини, яка здійснює догляд, оцінити інтенсивність контакту, ризику інфікування та реінфікування, ризик розвитку захворювання на ТБ та встановлення діагнозу ТБІ за допомогою аналізів, а також здатність оцінити шкоду та користь від лікування та здатність виключити діагноз захворювання на ТБ перед початком лікування.

Інші люди в групі ризику

7. Люди, які починають анти-ФНП (фактор некрозу пухлини) терапію, перебувають на діалізі, готуються до трансплантації органів чи препаратів крові або хворіють на силікоз, повинні проходити систематичні обстеження на ТБ-інфекцію та отримувати лікування ТБ-інфекції. *(Сильна рекомендація, якість розрахункових показників ефекту від низької до дуже низької)*

8. Систематичне обстеження на ТБ-інфекцію та лікування ТБ інфекції можна призначати ув'язненим, медичним працівникам, іммігрантам з країн з високим тягарем туберкульозу, безхатченкам та людям, які вживають наркотики. *(Умовна рекомендація, якість розрахункових показників ефекту від низької до дуже низької)*

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендації 7 і 8 були вперше опубліковані ВООЗ у 2015 році (37). ГРН розглянула доказові дані з трьох систематичних оглядів, проведених для попередніх рекомендацій щодо ТБІ, щоб визначити, які з 24 визначених груп населення з підвищеним ризиком повинні бути пріоритетними для обстеження на ТБІ та лікування ТБІ (37-39). Докази підвищеної поширеності ТБІ, підвищеного ризику прогресування ТБІ у захворювання на ТБ та підвищеної захворюваності на ТБ були наявні для наступних 15 груп ризику: дорослі та діти, які контактували з хворими на ТБ, медичні працівники та студенти, люди з ВІЛ, пацієнти на діалізі, іммігранти з країн з високим тягарем ТБ (захворюваність > 100 випадків ТБ на 100 000 населення), пацієнти, які починають анти-ФНП (фактор некрозу пухлини) терапію, люди, які вживають наркотики, в'язні, безпритульні, пацієнти, які готуються до трансплантації органів або препаратів крові, пацієнти з силікозом, пацієнти з діабетом, люди, які зловживають алкоголем, курці тютюну, а також люди з недостатньою масою тіла (38). Підвищений ризик розвитку захворювання на туберкульоз спостерігався у 4 з 15 груп: люди з ВІЛ, дорослі та діти, які контактували з хворими на ТБ, пацієнти на діалізі, та люди з недостатньою вагою.

ГРН дійшла висновку, що люди з груп клінічного ризику, такі як пацієнти, які починають анти-ФНП терапію, пацієнти на діалізі, пацієнти, які готуються до трансплантації органів або препаратів крові, а також пацієнти з силікозом (40), отримають найбільшу користь від обстеження на ТБІ та лікування ТБІ, незалежно від наявної епідеміології ТБ. ГРН вважала, що користь застосування ПЛТ для зниженні ризику розвитку захворювання зазвичай переважає потенційну шкоду в цих групах ризику, і надала сильну рекомендацію, незважаючи на низьку або дуже низьку якість доказів.

ГРН дійшла висновку на основі доказів, що користь систематичного обстеження на ТБІ та ПЛТ не завжди може переважати шкоду для медичних працівників та студентів, іммігрантів з країн з високим рівнем тягаря ТБ, в'язнів, бездомних та людей, які вживають наркотики. Однак ГРН вирішила, що користь, скоріш за все, переважає потенційну шкоду, коли ризики реінфекції нижчі. У 2020 році ГРН оновила цю рекомендацію, розширивши її застосування на країни з високим і низьким рівнем поширеності ТБ за умови, що рішення про систематичне обстеження на ТБІ та призначення ПЛТ у цих групах населення ґрунтуватиметься на місцевій епідеміології ТБ та ситуації з туберкульозом, інфраструктурі системи охорони здоров'я, здатності з високою достовірністю виключати діагноз захворювання на туберкульоз, будь-якому негативному впливі на рівний доступ у сфері охорони здоров'я та загальних пріоритетах охорони здоров'я. Очікується більша користь для осіб, нещодавно інфікованих ТБ, що підтверджується конверсією від негативного до позитивного результату аналізу на ТБІ (див. [Розділ 1.3](#)). ГРН також дійшла висновку, що особи, які іммігрували нещодавно, особливо з країн, в яких тягар ТБ вище, ніж у приймаючій країні³, можуть включатися до пріоритетних груп населення, особливо протягом перших кількох років після приїзду в країну.

Незважаючи на докази підвищеної поширеності ТБІ і захворювання на ТБ серед пацієнтів з діабетом, людей, які зловживають алкоголем, курців тютюну і людей з недостатньою масою тіла, ГРН в 2014 році відзначила малу кількість даних клінічних досліджень про користь і шкоду систематичного обстеження на ТБІ та лікування ТБІ. Експерти групи дійшли висновку, що систематичне, планове обстеження та лікування людей лише з цими ризиками не завжди може переважити потенційну шкоду, незалежно від наявної епідеміології ТБ. У 2014 році було видано рекомендацію проти систематичного обстеження на ТБІ та лікування ТБІ у цих чотирьох групах населення

³ ВООЗ щороку оновлює розрахункові показники захворюваності на ТБ по кожній країні (41).

оскільки ризик прогресування від ТБ-інфекції до захворювання на ТБ нижче, ніж в інших групах ризику, вказаних вище, яким було рекомендовано ПЛТ. Це не ґрунтувалося на прямих доказах того, що ПЛТ шкідливе, а скоріше було намаганням визначити пріоритетність ПЛТ для груп населення з найвищим ризиком прогресування інфекції в захворювання на ТБ. Цю рекомендацію не слід тлумачити як загальну рекомендацію проти будь-якого обстеження/тестування або лікування в цих групах населення, а скоріше для оцінки ризику в кожному конкретному випадку. Нажаль, цю рекомендацію часто неправильно тлумачили як таку, що означає, що діабет, вживання алкоголю, тютюнокуріння та недостатня вага були протипоказаннями для проведення ПЛТ у людей, які за іншими показниками відповідали критеріям призначення ПЛТ. З огляду на це, ГРН у 2024 році переглянула свою позицію та замінила рекомендацію заявою про те, що не можуть надати жодну рекомендацію для цих підгруп, враховуючи наявні докази. Очікується, що доказові дані, отримані в рамках досліджень ПЛТ серед людей з діабетом стануть доступними для огляду через кілька років (42).

ГРН погодилася, що визначення пріоритетності груп населення відповідно до їх ризику і місцевої та загальнонаціональної ситуації була б прийнятною для людей з ТБІ, а також для зацікавлених сторін, таких як лікарі та керівники програм. ГРН зазначила, що високий ризик триваючої передачі ТБ у певних групах, таких як медичні працівники, які безпосередньо контактують з пацієнтами (зокрема студенти), в'язні (та персонал в'язниць), іммігранти з регіонів, в яких тягар ТБ вище, ніж у приймаючій країні, безпритульні та люди, які вживають наркотики, вимагає уваги, щоб користь від лікування не була поставлена під загрозу подальшим повторним інфікуванням. ПЛТ доповнює інші компоненти профілактики в рамках програми раннього виявлення випадків ТБ, інфекційного контролю та раннього лікування захворювання на ТБ (29).

Рекомендації щодо впровадження

В своїх нормативних документах та документах з планування національні органи влади, які відповідають за боротьбу з ТБ та ВІЛ, та інші зацікавлені сторони повинні чітко визначити пріоритетні групи населення для УППЛТ. Мета повинна полягати в тому, щоб забезпечити тривалий захист від розвитку захворювання на ТБ для максимальної кількості осіб з групи ризику, таким чином обмежуючи подальшу передачу та повторне інфікування та з часом знижуючи захворюваність на ТБ. Люди, які живуть з ВІЛ, та побутові контакти були основними цільовими групами для глобальних дій країн-членів на засіданнях високого рівня Організації Об'єднаних Націй у 2018 та 2023 роках (6,43). ГРН наголосила, що потрібно використовувати найкращі наявні докази для забезпечення того, щоб користь переважала ризику для людей в цих групах, і для найкращого можливого використання ресурсів, що може дати можливість економії для всієї системи охорони здоров'я. Будь-які додаткові ресурси, необхідні для впровадження цієї настанови, не повинні розглядатися як перешкода, а повинні сприяти програмній мобілізації більших обсягів фінансування. ГРН відзначила важливість АРТ у профілактиці ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ, та закликала країни забезпечити загальний доступ до АРТ відповідно до політики ВООЗ (44).

Надання ПЛТ людям, які живуть з ВІЛ, має бути ключовим компонентом пакету медичної допомоги у зв'язку з ВІЛ та бути у сфері відповідальності насамперед національних програм боротьби з ВІЛ/СНІДом та надавачів послуг у зв'язку з ВІЛ (44,45). Деякі побутові контакти та інші люди, які відповідають критеріям отримання ПЛТ (наприклад, пацієнти на діалізі, в'язні), можуть крім того бути ВІЛ-позитивними, а отже, потребуватимуть індивідуального підходу для мінімізації можливості розвитку захворювання на ТБ. Медичну допомогу потрібно скоординувати зі протитуберкульозними службами. ПЛТ слід розглядати як одну з комплексного набору інтервенцій. Серед людей, які живуть з ВІЛ, і які проходили лікування від ТБ минулому, пріоритетними групами для отримання ПЛТ мають бути дорослі та підлітки, які повторно контактували з ТБ.

На додачу до медичної допомоги у зв'язку з ВІЛ, було надано докази того, що додаткове харчування знижує ризик захворювання на ТБ на 39-48% у побутових контактних осіб, які недоїдають (46).

Перед початком ПЛТ бажано підтвердити діагноз ТБІ за допомогою IGRA або шкірних проб, а також з високою достовірністю виключити діагноз захворювання на ТБ за допомогою чутливих тестів, таких як рентген органів грудної клітки. Якщо цих аналізів немає в наявності, не слід відмовлятися призначати ПЛТ особам, яким мають до нього показання, якщо діагноз захворювання на ТБ було виключено лише на клінічних підставах (див. [Розділ 1.2](#)).

Визначення груп населення, яким показані обстеження на ТБІ та ПЛТ порушує різні етичні питання (47,48). По-перше, оскільки ТБІ протікає безсимптомно, не є заразною, етичні зобов'язання відрізняються від зобов'язань у випадку захворювання на ТБ. Наприклад, за відсутності безпосереднього ризику передачі інфекції було б неетично обмежувати пересування людини з ТБІ, яка відмовляється від лікування.

Відсутність доказів користі систематичного обстеження та лікування для певних груп населення (наприклад, для людей з діабетом або людей з недостатньою вагою) не повинна ставати перешкодою для проведення профілактичного лікування особам з цими хворобами, у яких, за оцінками, підвищений ризик розвитку захворювання на ТБ. По-друге, відсутність аналізів для вимірювання індивідуального ризику розвитку захворювання на ТБ може ускладнити комунікацію. Інформована згода вимагає ефективного, належного інформування кожної особи про невизначеність поточних аналізів на ТБ для прогнозування розвитку захворювання на ТБ, індивідуальних варіацій організму хазяїна та очікуваної захисної користі від лікування порівняно з несприятливими реакціями. Належні способи отримання інформованої згоди мають відповідати міжнародним стандартам щодо прав людини та враховувати відмінності в мові, рівні грамотності та правовому статусі. Про ризики та невизначеність слід повідомляти таким чином, щоб це було прийнятно з культурної та лінгвістичної точки зору, зокрема для людей, чия рідна мова не місцева, для дітей і для в'язнів. Відгуки користувачів, зібрані під час програм скринінгу, корисні для комунікації. По-третє, ТБ непропорційно вражає окремих людей і групи, які вже перебувають у складному становищі через такі фактори, як хвороби, соціально-економічна ситуація або правовий статус. Необхідно докладати зусиль для подолання будь-якої нерівності у доступі до послуг та дотриманні прав людини, щоб вразливість цільових груп населення не перешкождала їх доступу до скринінгу та лікування та не порушувала їх права. Будь-яка інтервенція для вразливих груп населення, в тому числі для в'язнів та дітей, повинна включати заходи з мінімізації ризику стигматизації, такі як захист конфіденційності персональних даних та інформовану згоду. ГРН наголосила, що статус особи – ТБ-позитивний або прийом ПЛТ – не повинен впливати на будь-яку імміграційну процедуру або в'їзд до приймаючої країни, і це має бути відображено в законах чи інших нормативних актах. Люди повинні проходити обстеження на ТБ і отримувати ПЛТ в умовах суворого дотримання прав людини і етичних міркувань (49). Користувачі повинні дати оцінку етичного аспекту політик, а також оцінити їх з точки зору та досвіду постраждалих груп населення, такі відгуки збираються після впровадження програм, щоб врахувати можливі неочікувані наслідки, а також забезпечити, щоб докази, на яких вони ґрунтуються, залишалися актуальними (50). Людино-центрична допомога при ТБ передбачає справедливе надання, яке не призводить до створення додаткових несприятливих умов або шкоди для маргіналізованих та вразливих груп населення, та акцентує увагу на аспектах прав людини в ПЛТ, щоб відповідні гарантії були внесені в законодавство, політику та практику для мінімізації будь-якої додаткової стигматизації, дискримінації, порушення тілесної недоторканності або обмежень свободи пересування. У людино-центричному підході до надання ПЛТ люди, яким проводять обстеження та лікування, повинні розуміти невизначеності, щоб вони могли брати участь у виборі варіантів лікування. Ці керівні принципи ґрунтуються на визначених принципах прав людини, таких як згода, непримусовість і конфіденційність (48).

1.2 Скринінг на ТБ та виключення діагнозу захворювання на ТБ

Надання ПЛТ людині, у якої захворювання на ТБ, може відстрочити одужання та сприяти розвитку резистентності до лікарських засобів. Виключення діагнозу захворювання на туберкульоз перед початком профілактичного лікування - один із найважливіших кроків на шляху лікування ТБ. У цьому розділі пропонуються підходи до виключення діагнозу захворювання на ТБ та діагностики ТБ у людей з ризиком розвитку туберкульозу за ВІЛ-статусом, симптомами, побутовими контактами, іншими факторами ризику, віком, результатами аналізу на ТБ та за наявністю патологічних ознак ТБ на рентгенограмі органів грудної клітки (Рис. 1). Коротко обговорюються докази та рекомендації щодо цих етапів, а також інструменти для скринінгу на ТБ, вперше рекомендовані у 2021 році (73).

Люди, які живуть з ВІЛ

9. Немовлята та діти, які живуть з ВІЛ, які погано набирають вагу⁴, мають підвищену температуру або наявний кашель, або у яких в анамнезі був контакт з хворим на туберкульоз, повинні пройти обстеження на туберкульоз та інші захворювання, що викликають такі симптоми. Якщо після належного клінічного обстеження або відповідно до національних настанов діагноз захворювання на ТБ виключено, цим дітям слід призначити профілактичне лікування ТБ, незалежно від їхнього віку. *(Сильна рекомендація, низька якість розрахункових показників ефекту)*

10. Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на ТБ згідно з клінічним алгоритмом. Особи, які не повідомляють про будь-який із наступних симптомів - наявний кашель, підвищена температура, втрата ваги або нічна пітливість, скоріше за все, не хворіють на туберкульоз. Особи, які повідомляють про будь-який з цих симптомів, можуть хворіти на ТБ, їх слід обстежити на захворювання на ТБ та інші хвороби і призначити профілактичне лікування ТБ, якщо діагноз захворювання на ТБ виключено, незалежно від того, приймають вони антиретровірусну терапію чи ні. *(Сильна рекомендація, помірна якість розрахункових показників ефекту)*

11. У дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на захворювання на ТБ можна використовувати рентген органів грудної клітки. *(Умовна рекомендація, низька якість розрахункових показників ефекту)*

12. У дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на захворювання на ТБ можна використовувати аналіз на С-реактивний білок з пороговим значенням >5 мг/л *(Умовна рекомендація, низька якість розрахункових показників ефекту)*

13. У дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, для скринінгу на захворювання на ТБ можна використовувати рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести. *(Умовна рекомендація, помірна якість розрахункових показників ефекту)*

Обґрунтування та доказові дані

Систематичний огляд досліджень, в яких брали участь немовлята та діти, проведений для настанов 2011 року, представив обмежену кількість доказів щодо найкращого підходу до скринінгу (26). Використовуючи ці декілька досліджень та експертні висновки, попередня ГРН рекомендувала правило скринінгу, яке включає недостатній приріст маси тіла, підвищену температуру, наявний кашель та наявність в анамнезі контакту з хворим на ТБ (**рекомендація 9**). Для підготовки оновленої версії 2018 року було проведено систематичний огляд з метою оцінки ефективності цього правила скринінгу, проте була знайдена лише одна публікація про дослідження 168 дітей віком 12 років та молодше, госпіталізованих з ВІЛ-інфекцією в Кенії (57). У цьому дослідженні чутливість становила 100% (95% ДІ, 94; 100,0), а специфічність - 5% (95% ДІ, 1; 11). Систематичний огляд, проведений для настанов щодо скринінгу на ТБ 2021 року, включав два дослідження, проведені в амбулаторних умовах, із загальною кількістю учасників 20926 (13). У цьому огляді комбінований скринінг симптомів (в якому наявність будь-якого симптому вважалася позитивним результатом) мав сукупну чутливість 61% (95% ДІ 58%; 64%) та сукупну специфічність 94% (95% ДІ 86%; 98%) (Таблиця 3). Незважаючи на відсутність доказових даних з високим ступенем якості (достовірності), ГРН вважає, що для дітей віком до 10 років, які живуть з ВІЛ, необхідно надати сильну рекомендацію проводити скринінг симптомів, враховуючи високий ризик захворювання і смертності, якщо діагноз не буде встановлений і туберкульоз не пролікують.

Немовлята та діти, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на ТБ в рамках стандартної планової медичної допомоги, незалежно від того, чи приймають вони ПЛТ або АРТ. Скринінг за симптомами, як правило, є прийнятним для людей, які доглядають за хворими, і його можна провести навіть в умовах обмежених ресурсів. Тому ГРН вирішила надати сильну рекомендацію щодо використання симптоматичного скринінгу у дітей, які живуть з ВІЛ. Діагноз захворювання на ТБ необхідно виключити для тих осіб, у яких спостерігається один або більше симптомів. ГРН також зазначила, що лікарі повинні розширити диференціальну діагностику, включивши до неї інші захворювання, які можуть викликати наявний кашель, підвищену температуру та недостатній приріст маси тіла у дітей, які живуть з ВІЛ. Якщо обстеження не виявило ознак захворювання на туберкульоз, а лікар

⁴ Недостатній приріст маси тіла, згідно з визначенням, це задокументована втрата ваги, дуже низьке співвідношення ваги до віку (< -3 Z-балів), недостатня вага (співвідношення ваги до віку < -2Z-балів), підтверджена втрата ваги (> 5%) з останнього візиту або відставання згідно з графіками зростання

приймає рішення не проводити лікування від захворювання на ТБ, дітям, які живуть з ВІЛ, необхідно призначити ПЛТ, незалежно від їхнього віку. Проте, немовлятам віком до 12 місяців слід призначити ПЛТ лише за умови, якщо у них в анамнезі був побутовий контакт з хворим на ТБ, а діагноз захворювання на ТБ було виключено відповідно до національних настанов. Рекомендації щодо подальшого обстеження та аналізів на ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, які мають клінічні ознаки, що вказують на ТБ, можна знайти в інших джерелах (44).

Текст **рекомендації 10** - це комбінація двох пов'язаних рекомендацій з настанов 2015 року, які оновили у 2018 році (17, 37). У 2011 році ВООЗ провела систематичний огляд і мета-аналіз даних щодо окремих пацієнтів і рекомендувала правило симптомного скринінгу - поєднання наявного кашлю, втрати ваги, нічної пітливості та підвищеної температури для виключення діагнозу захворювання на ТБ у дорослих і підлітків (52). Огляд виявив, що це правило має чутливість 79%, специфічність 50% і негативне прогностичне значення 97,7% при поширеності ТБ на рівні 5%. Більшість людей, які живуть з ВІЛ, у дослідженнях, включених до систематичного огляду, не приймали антиретровірусну терапію (АРТ).

Під час перегляду настанов у 2018 році було проведено систематичний огляд для порівняння ефективності чотирисимптомного скринінгу у людей, які живуть з ВІЛ, які приймали та не приймали АРТ (див. РІСОs 2 і 3 у [Додатку 3](#) та [Таблицю 2](#) в (53)). В аналізі було використано дані 17 досліджень. Сукупна чутливість чотирисимптомного скринінгу для людей, які живуть з ВІЛ, які приймають АРТ, становила 51,0% (95% ДІ 28,4; 73,2), а специфічність - 70,7% (95% ДІ 47,7; 86,4); у людей, які живуть з ВІЛ, які не приймають АРТ, сукупна чутливість становила 89,3% (95% ДІ 82,6; 93,6), а специфічність - 27,2% (95% ДІ 17,3; 40,0). У двох дослідженнях, в яких до правила скринінгу людей, які живуть з ВІЛ і приймають АРТ, додали патологічні ознаки на ОГК (54,55), сукупна чутливість була вищою (84,6%, 95% ДІ 69,7; 92,9), але специфічність була нижчою (29,8%, 95% ДІ 26,3; 33,6), ніж лише для симптомного скринінгу. У всіх дослідженнях медіана поширеності ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ і приймають АРТ, становила 1,5% (міжквартильний розмах 0,6-3,5%). При поширеності ТБ 1% негативне прогностичне значення правила симптомного скринінгу становило 99,3%; додавання патологічних ознак на ОГК збільшувало негативне прогностичне значення на 0,2%. Не було знайдено жодних досліджень щодо додавання ОГК до правила симптомного скринінгу у вагітних жінок. ГРН погодилася, що у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, чотирисимптомний скринінг (наявний кашель, підвищена температура, втрата ваги або нічна пітливість) допомагає виключити діагноз захворювання на ТБ, незалежно від прийому АРТ, хоча перед початком ПЛТ бажано підтвердити діагноз ТБ за допомогою аналізу ІГРА, ТШП або ШПТБ. ГРН відзначила потенційну користь від додавання до цього правила нормальних результатів ОГК, водночас визнаючи, що покращення ефективності буде незначним. Крім того, більш широке використання ОГК призведе до збільшення кількості хибнопозитивних результатів у правилі скринінгу, що вимагатиме проведення більшої кількості обстежень на ТБ та інші захворювання. Тому ГРН ще раз підтвердила, що ОГК можна використовувати як додаткове обстеження лише тоді, коли це не перешкоджає наданню профілактичного лікування людям, які живуть з ВІЛ. Це не повинно бути обов'язковою вимогою для початку ПЛТ. Хоча не було знайдено жодного дослідження щодо впливу додавання ОГК при обстеженні вагітних жінок, ГРН зазначила, що вагітним жінкам, які живуть з ВІЛ, це також може бути корисним, за умови дотримання належних практик для запобігання шкідливому впливу опромінення на плід (56).

У 2020 році було проведено систематичний огляд літературних джерел та метааналіз індивідуальних даних про пацієнтів для подальшої оцінки точності чотирисимптомного скринінгу, рекомендованого ВООЗ (W4SS) людей, які живуть з ВІЛ, та важливих підгруп населення, а також для визначення інших інструментів скринінгу та стратегій для покращення виявлення ТБ у людей, які живуть з ВІЛ (73). Інструменти та стратегії скринінгу, які розглянула ГРН, включали СРБ, ОГК та mWRD, як окремі аналізи, так і в комбінації з W4SS. Бактеріальний посів був референтним стандартом для оцінки точності стратегій скринінгу ([Таблиця 3](#)). Мета-аналіз даних про окремих пацієнтів включав 23 дослідження з 16 269 учасниками, які живуть з ВІЛ, серед яких оцінювали точність скринінгу W4SS. Більшість досліджень були спрямовані на вивчення легеневої форми ТБ.

Алгоритм скринінгу W4SS має недостатню точність для деяких підгруп людей, які живуть з ВІЛ. Специфічність низька, 37-38%, серед усіх людей, які живуть з ВІЛ, і ще нижча серед людей, які нещодавно розпочали прийом або не приймають АРТ. Тому люди, у яких немає захворювання на ТБ, часто отримують позитивний результат скринінгу, і їх без потреби направляють на подальше діагностичне обстеження. Це знижує ефективність програм скринінгу (наприклад, через вищу вартість діагностичних тестів) та уповільнює початок ПЛТ. Чутливість W4SS також низька (53%) серед людей, які живуть з ВІЛ і приймають АРТ; таким чином, майже половина існуючих випадків ТБ не виявляється тільки за допомогою планового скринінгу симптомів. В середовищі, де поширеність ТБ становить 1%, 742 з 1000 амбулаторних пацієнтів, обстежених за допомогою скринінгу W4SS та СРБ, будуть істинно негативними і відповідатимуть критеріям для отримання ПЛТ, тоді як лише 416 пацієнтів будуть визнані такими, що відповідають критеріям для ПЛТ, якщо використовувати лише скринінг W4SS. Обмежена наявність СРБ або ОГК не повинна бути бар'єром для початку ПЛТ.

Таблиця 3. Діагностична точність скринінгових тестів, застосованих у людей, які живуть з ВІЛ

Група населення	W4SS		С-реактивний білок порогове значення > 5–10 мг/л		ОГК		mWRDs	
	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність
Всі люди, які живуть з ВІЛ	83%	38%	90%/83%	50%/65%	93%	20%	69%	98%
Амбулаторні пацієнти, які отримують АРТ	53%	70%	40%/20%	80%/90%	85%	33%	54%	99%
Амбулаторні пацієнти, які не отримують АРТ	84%	37%	89%/82%	54%/67%	94%	19%	72%	98%
≤ 200 CD4 клітин/мкл	86%	30%	93%/90%	40%/54%	94%	14%	76%	97%

CD4 – кластер диференціювання 4; ОГК – рентген органів грудної клітки; mWRDs – молекулярні діагностичні експрес-тести, рекомендовані ВООЗ; W4SS – чотирисимптомний алгоритм скринінгу на ТБ, рекомендований ВООЗ

Примітка: Розрахункові показники діагностичної точності незалежні для кожного тесту. Негативне прогностичне значення всіх вищевказаних скринінгових тестів у групах населення з поширеністю ТБ 0.5–2% ≥ 99%.

Рекомендація 11 щодо використання ОГК для людей, які живуть з ВІЛ, вперше з'явилася у 2018 році, щоб оновити позицію, викладену в настановах 2011 року (26). З 2021 року ВООЗ також надає умовну рекомендацію використовувати програмне забезпечення CAD (комп'ютеризованого виявлення) для розшифровки цифрових рентген-знімків ОГК для виявлення легеневого ТБ під час скринінгу та медичного сортування людей віком 15 років і старше, незалежно від їх ВІЛ-статусу (13).

Використання ОГК для скринінгу паралельно зі скринінгом симптомів покращує чутливість порівняно з використанням лише скринінгу W4SS у всіх підгрупах людей, які живуть з ВІЛ. Зокрема, скринінг за допомогою ОГК значно підвищує чутливість у людей, які живуть з ВІЛ і приймають АРТ, і є найбільш чутливою стратегією скринінгу в цій групі. За наявності ОГК рекомендується використовувати паралельно з W4SS для виключення діагнозу захворювання на ТБ перед початком ПЛТ у людей, які живуть з ВІЛ і приймають АРТ (13). Докази щодо ефективності ОГК та W4SS для всіх людей, які живуть з ВІЛ, було проаналізовано перед розробкою настанов щодо скринінгу на ТБ 2021 року на основі восьми досліджень, проведених у Беніні, Ботсвані, Бразилії, Гвінеї, Індії, Кенії, Малаві, М'янмі, М'янмі, Перу, ПАР та Зімбабве, із загальною кількістю учасників 6238 осіб (Таблиця 3). Було виявлено, що сам лише ОГК має аналогічну чутливість і аналогічну або вищу специфічність, ніж W4SS, у всіх підгрупах населення. Коли ОГК проводився після позитивного результату W4SS, ОГК був менш або аналогічно чутливим і більш або аналогічно специфічним. Коли ОГК використовували паралельно з W4SS, чутливість була вищою або однаковою, а специфічність - однаковою.

Рекомендація 12 стосується використання СРБ для скринінгу на захворювання на ТБ дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ. СРБ - це показник загального запалення, який можна виміряти за допомогою аналізів на місці надання медичної допомоги на зразку капілярної крові, взятої за допомогою уколу пальця. Проаналізовані докази включають шість досліджень, проведених у Кенії, ПАР та Уганді із загальною кількістю учасників 3971 (13). Було проаналізовано точність СРБ на основі порогових значень > 5 мг/л і > 10 мг/л як індикаторів захворювання на ТБ, і точність двох з них була визнана аналогічною або вищою, ніж у W4SS. Було рекомендовано встановити порогове значення > 5 мг/л, оскільки це найнижчий поріг для виявлення патології в багатьох клінічних ситуаціях і більш чутливе, ніж значення > 10 мг/л. Мета-аналіз даних про окремих пацієнтів, яким проводили аналіз на СРБ з пороговим значенням > 5 мг/л, показав аналогічну чутливість і вищу або аналогічну специфічність порівняно з W4SS у всіх досліджуваних підгрупах (Таблиця 3). Коли СРБ поєднували з W4SS і використовували паралельно, він мав аналогічну або вищу чутливість і специфічність, ніж лише W4SS, у всіх групах населення, залежно від порогового значення та досліджуваної підгрупи, тоді як позитивні результати скринінгу за допомогою одного з цих інструментів давали діагностичний результат. СРБ виявився найбільш точним для амбулаторних пацієнтів, які не приймали АРТ, порівняно з W4SS, чутливість якого становила 84% (95% ДІ 75%; 90%), а специфічність - 37% (95% ДІ 25%; 50%) у цій підгрупі.

Рекомендація 13 стосується використання mWRD для скринінгу дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, на захворювання на ТБ. Систематичний огляд ефективності mWRD для скринінгу на ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ, включав 14 досліджень із загальною кількістю учасників 9209. У більшості досліджень в якості mWRD використовували аналіз Xpert MTB/RIF. Чутливість одного mWRD становила 69% (95% ДІ 60%; 76%) і специфічність 98% (95% ДІ 97%; 99%) у порівнянні з використанням W4SS, після якого застосовувався mWRD, що мало чутливість 62% (95% ДІ 56%; 69%) і специфічність 99% (95% ДІ 97%; 99%) (Таблиця 3). Точність mWRD суттєво не відрізнялася від точності застосування W4SS, після якого виконували mWRD в різних підгрупах населення.

Побутові контакти хворого на ТБ та інші групи ризику

Немовлята і діти віком до 5 років⁵

Обґрунтування та доказові дані

Скринінг на основі симптомів був визнаний безпечною та реалістичною стратегією ведення контактних осіб серед дітей, навіть за умов обмежених ресурсів (58,59). Моделювання параметрів високого тягаря ТБ показало, що призначення ПЛТ без проведення аналізів на ТБ економічно ефективно серед дітей віком до 5 років, які контактували з ТБ (60). Обґрунтування рекомендацій щодо обстеження на ТБ та лікування ТБ у цій групі ризику дивіться у [Розділі 1.1](#)

Доказова база даних, опрацьована для підготовки настанов щодо скринінгу на ТБ 2021 року стосовно проведення симптомного скринінгу у дітей та підлітків віком до 15 років, які перебувають у тісному контакті з хворим на ТБ, складалася з чотирьох досліджень із загальною кількістю учасників 2695 осіб (13). Порівняння скринінгу симптомів, до яких відносяться будь-який з наступних: кашель, підвищена температура або недостатній приріст маси тіла, при якому наявність будь-якого симптому вважається позитивним результатом скринінгу, з сумарним референтним стандартом показало, що сукупна чутливість становить 89% (95% ДІ 52%; 98%), а сукупна специфічність - 69% (95% ДІ 51%; 83%) (13). Доказові дані щодо ефективності ОГК для осіб віком молодше 15 років, які перебували в тісному контакті з хворими на ТБ, представлені чотирма дослідженнями із загальною кількістю учасників 2550 осіб. Порівняно із сумарним референтним стандартом, скринінг на наявність патологічних ознак на ОГК, що можуть свідчити про ТБ, мав сукупну чутливість 84% (95% ДІ 70%; 92%) та сукупну специфічність 91% (95% ДІ 90%; 92%).

Побутові контакти віком 5 років і старше та інші групи ризику

14. У ВІЛ-негативних побутових контактів віком 5 років і старше та інших груп ризику відсутність будь-яких симптомів ТБ та відсутність патологічних ознак ТБ на рентгенограмі органів грудної клітки можна використовувати для виключення діагнозу захворювання на ТБ перед початком профілактичного лікування ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість розрахункових показників ефекту)*

15. У осіб віком 15 років і старше, які належать до груп населення, яким рекомендовано проводити скринінг на ТБ, систематичний скринінг на захворювання на ТБ можна здійснювати за допомогою симптомного скринінгу, рентгену органів грудної клітки або молекулярних діагностичних експрес-тестів, рекомендованих ВООЗ, окремо або в комбінації. *(Умовна рекомендація, дуже низька якість розрахункових показників ефекту)*

16. У осіб віком до 15 років, які близько контактують з хворим на ТБ, систематичний скринінг на захворювання на ТБ необхідно проводити за допомогою скринінгу будь-якого з наступних симптомів: кашлю, підвищеної температури або недостатнього приросту маси тіла; або за допомогою рентгену органів грудної клітки; або за допомогою обох цих методів скринінгу разом. *(Сильна рекомендація, якість розрахункових показників ефекту від помірної до низької).*

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація 14 для виключення діагнозу захворювання на ТБ у контактних осіб віком 5 років і старше та інших ВІЛ-негативних груп ризику - умовна через дуже низьку якість (достовірність) доказів, отриманих у ході дослідження, яке було включено до настанов 2018 р. (17). Систематичний огляд визначив чутливість та специфічність скринінгу на основі симптомів та/або ОГК для виключення діагнозу захворювання на ТБ у ВІЛ-негативних людей та людей з невідомим ВІЛ-статусом для настанов 2015 року (див. РІСО 3 в [Додатку 3](#)) (61). об продемонструвати, як різні алгоритми скринінгу та діагностики повинні виключати діагноз захворювання на ТБ, було побудовано просту модель для порівняння наступних шести критеріїв скринінгу: (i) будь-який симптом ТБ, (ii) будь-який кашель, (iii) кашель протягом 2-3 тижнів, (iv) патологічні ознаки на ОГК, які вказують на ТБ, (v) будь-які патологічні ознаки на ОГК та

⁵ Для обстеження на ТБ та призначення ПЛТ дітям до 5 років, див. рекомендації в [Розділі 1.1](#) і алгоритм на [Рис. 1](#).

(vi) поєднання будь-яких патологічних ознак на ОГК та будь-якого симптому ТБ. Модель показала, що поєднання будь-яких патологічних ознак на ОГК і наявності будь-яких симптомів, що вказують на ТБ (тобто кашель будь-якої тривалості, кровохаркання, підвищена температура, нічна пітливість, втрата ваги, біль у грудях, задишка і втомлюваність), має найвищу чутливість (100%) і негативне прогностичне значення (100%) для виключення діагнозу захворювання на ТБ.

Перед оновленням настанов у 2018 році огляд було розширено, і до нього включили побутові контакти віком 5 років і старше, які контактували з хворими на легеневий ТБ у країнах з високим тягарем ТБ (62). Сім досліджень точності «будь-яких патологічних ознак на ОГК» мали сукупну чутливість 94,1% (95% ДІ 85,8; 97,7) та сукупну специфічність 86,8% (95% ДІ 79,7; 91,7). У гіпотетичній популяції з чисельністю 10 000 ВІЛ-негативних осіб у країні з поширеністю ТБ 2% використання лише будь-яких симптомів ТБ для скринінгу призведе до того, що 54 людини, які хворіють на ТБ будуть помилково віднесені до осіб, у яких немає захворювання на ТБ, і їм призначать ПЛТ. І навпаки, використання лише будь-яких патологічних ознак на ОГК призведе до того, що 12 людям, які хворіють на ТБ, призначать профілактичне лікування. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-яких патологічних ознак на ОГК призведе до того, що жодній людині, яка хворіє на ТБ, не буде помилково призначено профілактичне лікування. При поширеності ТБ на рівні 2% використання лише симптомів ТБ як критерію скринінгу потребуватиме обстеження 16 додаткових пацієнтів, які не хворіють на ТБ, на кожну особу з виявленим ТБ, тоді як використання будь-яких патологічних ознак на ОГК потребуватиме обстеження на ТБ 7 додаткових пацієнтів, які не хворіють на ТБ, на кожну особу з виявленим ТБ. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-яких патологічних ознак на ОГК збільшує кількість осіб, які потребують обстеження на ТБ, до 15 додаткових пацієнтів, які не хворіють на ТБ, на кожну особу з виявленим ТБ.

Рекомендації 15 і 16 стосуються використання симптомного скринінгу, ОГК або mWRD, окремо або в комбінації, для скринінгу дорослих і підлітків на захворювання на ТБ. Для розробки рекомендацій щодо скринінгу на ТБ 2021 року було проведено систематичний огляд діагностичної точності використання симптомів та ОГК для виявлення захворювання на ТБ серед осіб віком 15 років і старше з негативним або невідомим ВІЛ-статусом (73). Таблиця 4 демонструє, що в цілому скринінг на наявність кашлю має низьку чутливість, але вищу специфічність, тоді як скринінг на наявність будь-якого симптому ТБ підвищує чутливість, але знижує специфічність. ОГК має високу чутливість і специфічність. Тести mWRD менш чутливі, якщо застосовуються для скринінгу, ніж у випадку їх застосування для діагностики, але дуже специфічні.

Таблиця 4. Діагностична точність тестів, застосованих у ВІЛ-негативних людей, віком 15 років і старше, які належать до груп ризику

Інструмент скринінгу	Чутливість	Специфічність
Тривалий кашель	42%	94%
Будь-який кашель	51%	88%
Будь-який із симптомів ТБ (кашель, кровохаркання, підвищена температура тіла, нічна пітливість, втрата ваги)	71%	64%
ОГК (будь-які патологічні ознаки)	94%	89%
ОГК (з ознаками ймовірного ТБ)	85%	96%
mWRD	69%	99%

ОГ – рентген органів грудної клітки; mWRDs – молекулярні діагностичні експрес-тести, рекомендовані ВООЗ

Референтний стандарт – бактеріальний посів.

У підсумку, алгоритм паралельного скринінгу, який базується на виявленні будь-яких симптомів ТБ та будь-яких патологічних ознак на ОГК, імовірно, має високу чутливість. Отже, відсутність будь-яких симптомів ТБ та будь-яких патологічних ознак на ОГК можна використовувати для виключення діагнозу захворювання на легеневий ТБ перед початком ПЛТ серед ВІЛ-негативних побутових контактів у віком 5 років і старше та в інших групах ризику. Тести mWRD можуть бути корисними, коли необхідна більш висока специфічність, наприклад, у ситуаціях обмежених спроможностей для проведення аналізів для підтвердження результату після отримання позитивного результату скринінгу.

ГРН підтвердила, що національні настанови повинні визначити дослідження, необхідні для виключення діагнозу захворювання на ТБ. ГРН зазначила, що скринінг контактних осіб-дітей може включати проведення аналізів на ТБІ (див. [Розділ 1.3](#)) та ОГК, хоча відсутність цих обстежень не повинна бути перешкодою для діагностики захворювання на ТБ або призначення профілактичного лікування. За відсутності цих аналізів, щоб прийняти рішення про початок ПЛТ, достатньо лише клінічної оцінки, особливо для побутових контактів віком до 5 років, які контактували з особою з бактеріологічно підтвердженим легенеvim ТБ.

ГРН дійшла висновку, що скринінг симптомів з додаванням або без додавання ОГК має бути прийнятним для окремих осіб та керівників програм. ОГК може підвищити впевненість медичних працівників у тому, що діагноз захворювання на ТБ виключено, та зменшити побоювання щодо неналежного призначення ПЛТ ГРН для розробки настанов ВООЗ 2021 року щодо скринінгу на ТБ проаналізувала оцінки трьох продуктів САД, які використовуються з цифровими ОГК, і дійшла висновку, що САД можна вважати точними у порівнянні з інтерпретацією результатів ОГК людиною. Тому ГРН надала умовну рекомендацію щодо використання САД для скринінгу на ТБ та сортування у осіб віком 15 років і старше (13).

Рекомендації щодо впровадження

На [Рис.1](#) надано алгоритм обстеження на ТБІ та призначення ПЛТ, з окремими точками входу для людей, які живуть з ВІЛ, побутових контактів та людей з ризиком зараження ТБІ. Більш детальні алгоритми скринінгу та обстеження на ТБІ надані в двох посібниках (63,64).

Алгоритм скринінгу 4-х симптомів W4SS рекомендується для тестування всіх людей, які живуть з ВІЛ, під час кожного візиту до закладу охорони здоров'я або при кожному контакті з медичним працівником, щоб забезпечити раннє виявлення захворювання на ТБ. Інші клінічні ознаки також можуть допомогти (наприклад, недостатній приріст маси тіла у вагітних жінок та лімфаденопатія). Люди, які хворіють на виключно позалегеновий ТБ, можуть мати клінічні прояви, які не обов'язково пов'язані з легенями, і тому можуть потребувати подальшого обстеження, перш ніж діагноз ТБ буде виключено остаточно. Потрібно поводити обстеження на інші захворювання, які викликають будь-який з чотирьох симптомів, відповідно до національних настанов та належної клінічної практики. Люди, у яких не виявлено захворювання на ТБ, повинні пройти обстеження щодо необхідності призначення ПЛТ.

Якщо ОГК або інтерпретації рентген-знімків немає в наявності, відсутність будь-яких симптомів ТБ сама по собі може вважатися достатньою перед початком ПЛТ. Цей метод має найбільшу чутливість з усіх правил скринінгу на основі симптомів, і його негативне прогностичне значення є високим у більшості середовищ. Якщо додати до правила скринінгу на основі симптомів патологічні ознаки на ОГК, це підвищить чутливість, але водночас збільшить вимоги щодо потрібної логістики та інфраструктури, витрати для пацієнтів та служб охорони здоров'я, а також потребу в кваліфікованому персоналі або наявності ОГК з САД. Оптимальна частота проведення ОГК при регулярному скринінгу на ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, ще не визначена. Якщо додати ОГК до симптомного скринінгу під час кожного візиту, це буде значним тягарем для пацієнтів та системи охорони здоров'я. Місцеві органи охорони здоров'я повинні визначити застосування цього методу та частоту проведення відповідно до місцевої епідеміології, інфраструктури та ресурсів системи охорони здоров'я. Для інтерпретації рентген-знімків потрібно мати в наявності САД, або рентгенологів чи інших підготовлених медичних працівників. Тести mWRD можуть допомогти у випадках, коли потрібна більша специфічність, наприклад в умовах обмежених спроможностей провести аналіз для підтвердження діагнозу після позитивного результату скринінгу.

ГРН зазначила, що скринінг за допомогою ОГК або mWRD не має бути обов'язковою умовою або бар'єром для початку ПЛТ у людей, які живуть з ВІЛ, оскільки для цього потрібні додаткові ресурси, зважаючи на незначний приріст негативного прогностичного значення. І навпаки, люди, які живуть з ВІЛ і мають низький рівень CD4, можуть мати захворювання на ТБ, незважаючи на нормальні результати ОГК. Люди, які живуть з ВІЛ, у яких спостерігається будь-який з чотирьох симптомів або патологічні ознаки на ОГК, можуть мати захворювання на ТБ, і їм слід пройти обстеження на ТБ та інші захворювання. Xpert® MTB/RIF слід використовувати як початковий діагностичний тест.

ГРН зазначила, що скринінг за допомогою ОГК або mWRD не має бути обов'язковою умовою або бар'єром для початку ПЛТ у людей, які живуть з ВІЛ, оскільки для цього потрібні додаткові ресурси, зважаючи на незначний приріст негативного прогностичного значення. І навпаки, люди, які живуть з ВІЛ і мають низький рівень CD4, можуть мати захворювання на ТБ, незважаючи на нормальні результати ОГК. Люди, які живуть з ВІЛ, у яких спостерігається будь-який з чотирьох симптомів або патологічні ознаки на ОГК, можуть мати захворювання на ТБ, і їм слід пройти обстеження на ТБ та інші захворювання. Xpert® MTB/RIF слід використовувати як початковий діагностичний тест.

Надзвичайно важливо забезпечити належне спостереження та обстеження на ТБ та інші захворювання для побутових контактів, у яких виявлено патологічні ознаки на ОГК або симптоми ТБ. Обстеження слід проводити відповідно до національних настанов та належної клінічної практики. Контактних осіб, у яких не виявлено захворювання на ТБ, слід обстежити для визначення необхідності призначення ПЛТ. Незважаючи на те, що аналіз на ТБІ - не обов'язкова вимога для початку ПЛТ, його можна проводити в рамках скринінгу на відповідність критеріям призначення, якщо це можливо реалізувати (див. [Розділ 1.3](#)).

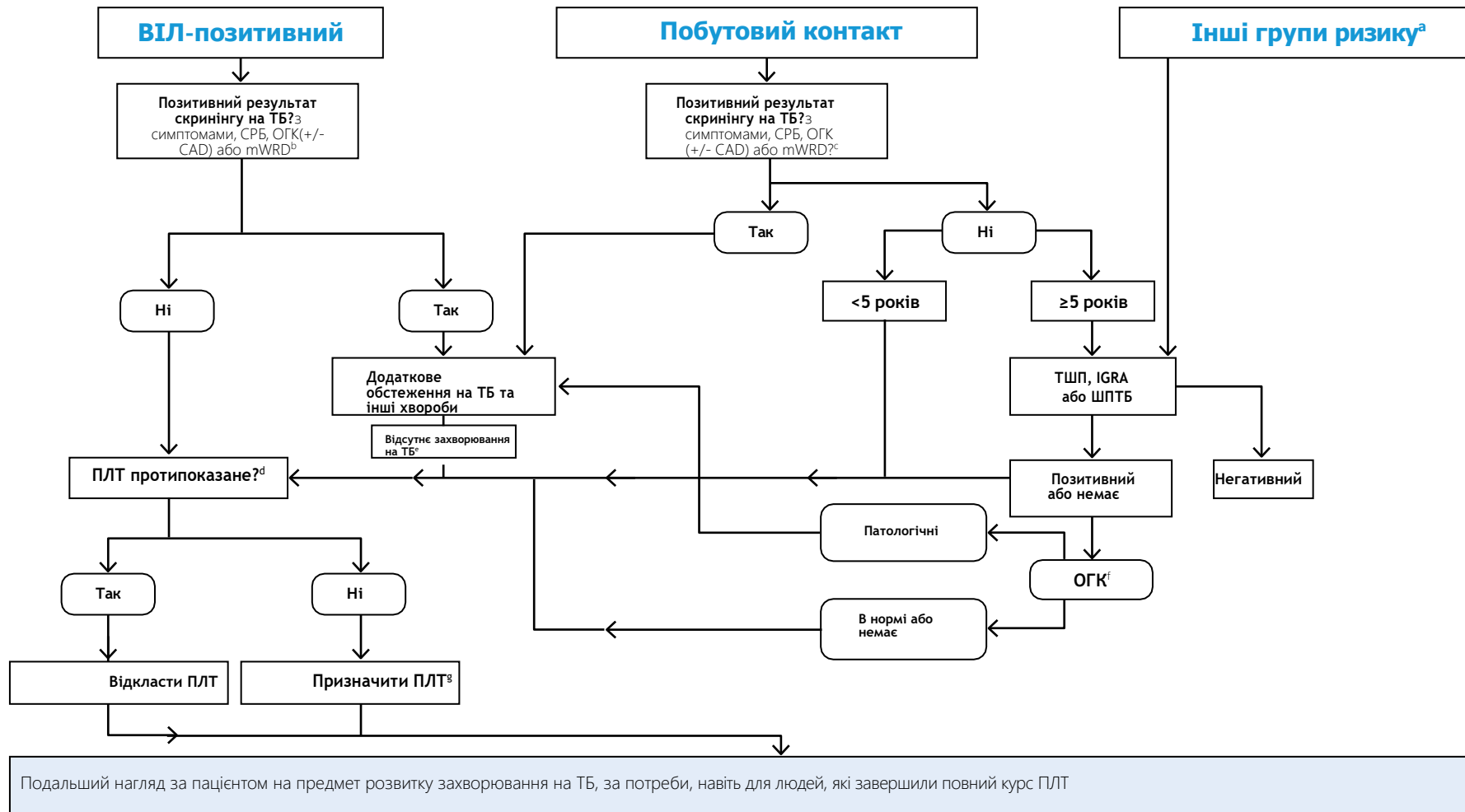
Наявність в анамнезі ТБ або ПЛТ не повинна становити протипоказання для проведення ПЛТ у разі повторного контакту, після того, як буде виключено реактивацію захворювання. Такі особи, в тому числі пацієнти з фіброзними ураженнями, за результатами рентгенологічного дослідження, можуть мати підвищений ризик прогресування захворювання на ТБ (65, 66). Вибір схеми ПЛТ також залежить від наявності протипоказань (наприклад, активного гепатиту або симптомів периферичної нейропатії, якщо розглядається варіант лікування ізоніазидом) або ймовірності взаємодії між лікарськими засобами, особливо якщо розглядається схема лікування з рифаміцинами (див. [Розділ 1.4](#)).

Різні підходи до симптомного скринінгу мають різну чутливість і специфічність. Зручність симптомного скринінгу робить його значно доступнішим варіантом для програмного застосування. Скринінг симптомів - це стандартна частина клінічного обстеження, і його можна повторювати так часто, як це необхідно. На відміну від нього, для ОГК і mWRD необхідні додаткові ресурси. Розширення використання mWRD для діагностики має бути пріоритетним (якщо повний доступ ще не досягнуто), перш ніж розширювати використання цих тестів для скринінгу, оскільки це вимагає значних ресурсів, зокрема збільшення спроможності та розширення діагностичних мереж та мереж транспортування зразків.

Країни повинні включити W4SS, СРБ, ОГК і mWRD в національні алгоритми скринінгу на ТБ відповідно до їх можливості практичної реалізації, рівня закладу охорони здоров'я, ресурсів і принципу забезпечення рівного доступу. Хоча всі чотири інструменти рекомендуються для людей, які живуть з ВІЛ, СРБ особливо точний для скринінгу на ТБ людей, які ще не приймають АРТ, а ОГК підвищує чутливість W4SS у людей, які приймають АРТ, і обидва ці методи варто брати до уваги під час вибору алгоритму скринінгу. Слід також врахувати додаткову користь від застосування СРБ для виключення діагнозу захворювання на ТБ перед початком АРТ у людей, які живуть з ВІЛ.

ОГК використовується для скринінгу на ТБ вже кілька десятиліть. ОГК також регулярно використовуються для медичного сортування людей, які звертаються за медичною допомогою і мають ознаки, симптоми або фактори ризику ТБ, щоб визначити найбільш оптимальний маршрут для належного обстеження. Проте в багатьох місцях використання ОГК для скринінгу на ТБ та медичного сортування пацієнтів обмежене через нестачу медичного персоналу, навченого інтерпретувати рентген-знімки, а також через значну розбіжність у точності виявлення патологічних ознак, що вказують на ТБ, яка спостерігається як у одного спеціаліста з інтерпретації рентгенівських знімків, так і між різними спеціалістами, що їх інтерпретують (73). У таких ситуаціях дуже корисно застосовувати CAD (програми комп'ютеризованого виявлення ТБ).

Рис. 1. Комбінований алгоритм скринінгу та обстеження людей з груп ризику перед початком профілактичного лікування ТБ



CAD- комп'ютеризоване виявлення ТБ; СРБ- С-реактивний білок; ОГК – рентген органів грудної клітини; IGRA – аналіз на виявлення інтерферону-гамма; mWRD – молекулярний діагностичний експрес-тест, рекомендований ВООЗ; ТБ - туберкульоз; ШПТБ – шкірна проба на туберкульозну інфекцію на основі антигену *Mycobacterium tuberculosis*; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу; ТШП – туберкулінова шкірна проба.

^a В тому числі шахтарі з силікозом, люди на діалізі або які приймають анти-ФНП терапію, готуються до трансплантації або з іншими ризиками, згідно з національними настановами.

^b Для дітей віком 10 років і старше використовують чотирисимптомний скринінг (наявний кашель або підвищена температура, втрата ваги, або нічна пітливість). Для дітей віком до 10 років, перевірте, чи у них є в анамнезі контакт з ТБ, або задокументована чи підтверджена втрата ваги або затримка росту згідно графіків зростання чи співвідношення ваги до віку становить < -2 Z-балів. Немовлятам віком менше 1 року, які живуть з ВІЛ, і у яких не спостерігається симптомів, призначають ПЛТ, якщо вони побутові контакти хворих на ТБ. З іншими варіантами скринінгу можна ознайомитись в останній редакції Керівництва ВООЗ (Платформа ВООЗ з обміну знаннями з питань туберкульозу).

^c Будь-який з наступних симптомів: кашель, або підвищена температура, або нічна пітливість, або кровохаркання, або втрата ваги, або біль у грудях, або задишка, або втомлюваність. У дітей, недостатній приріст маси тіла (плато на графіку зростання), або зниження грайливості, або виражену млявість також потрібно включити в симптомний скринінг; кашлю може не бути. З іншими варіантами скринінгу можна ознайомитись в останній редакції Керівництва ВООЗ (Платформа ВООЗ з обміну знаннями з питань туберкульозу).

^d Включно із гострим або хронічним гепатитом; периферичною нейропатією (якщо застосовується ізоніазид); регулярне вживання великих обсягів алкоголю. Вагітність або ТБ в анамнезі не є протипоказаннями. Людину консультують стосовно корисності та можливих ризиків прийому ПЛТ.

^e Для побутових контактів віком 5 років і старше, рекомендується провести ТШП, IGRA або ШПТБ перед тим, як розглянути можливість призначення ПЛТ.

^f ОГК необхідно зробити лише в тому випадку, якщо його не виконали на попередньому етапі.

^g Схема лікування обирається відповідно до віку, штаму (медикаментозно-чутливий чи ні), ризику токсичності, наявності та вподобань. Підтримка прихильності до лікування забезпечується до завершення повного курсу лікування, згідно призначення лікаря.

1.3 Обстеження на наявність ТБ-інфекції

Тестування на ТБ підвищує впевненість у тому, що люди, яким призначено ПЛТ, отримають більше користі від лікування. Втім, золотого стандартного тесту для діагностики ТБ не існує. Усі наявні на сьогоднішній день методи аналізів - ТШП, IGRA та ШПТБ - є опосередкованими, а для отримання достовірного результату необхідна адекватна імунна реакція організму. Позитивний результат будь-якого з цих тестів сам по собі не є надійним показником ризику прогресування ТБ в захворювання на ТБ. Докази та рекомендації щодо проведення аналізів на ТБ розглянуто в цьому розділі.

17. Для обстеження на наявність ТБ-інфекції можна використовувати або туберкулінову шкірну пробу (ТШП, проба Манту), або аналіз на вивільнення інтерферону-гамма (IGRA). *(Сильна рекомендація, дуже низька якість розрахункових показників ефекту)*

18. Для обстеження на наявність ТБ-інфекції можна використовувати шкірні проби на туберкульозну інфекцію на основі антигену *Mycobacterium tuberculosis* (ШПТБ). *(Умовна рекомендація, дуже низька якість розрахункових показників ефекту)*

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація 17 була вперше опублікована в настановах ВООЗ 2018 року (17). Попередній систематичний огляд оновили, щоб порівняти прогностичну ефективність IGRA та ТШП для виявлення нових випадків захворювання на ТБ у країнах із рівнем захворюваності на ТБ > 100/100 000 населення (67). В огляд було включено лише дослідження, в яких ТШПТ порівнювали з IGRA в одній і тій самій групі населення, а також оцінювали показники відносного ризику ТБ для людей з позитивним і негативним результатами цих двох тестів. (Див. зведену таблицю доказових даних GRADE для PICO 4 в [Додатку 3](#)).

Було визначено п'ять проспективних когортних досліджень із загальною кількістю учасників 7769; чотири з цих досліджень були знайдені нещодавно. Три з них проводилися в ПАР і два - в Індії (23,68,69,70,71). У дослідженнях брали участь люди, які живуть з ВІЛ, вагітні жінки, підлітки, медичні працівники та побутові контакти. Сумарний показник відношення ризику для ТШП становив 1,49 (95% ДІ, 0,79; 2,80), а для IGRA - 2,03 (95% ДІ, 1,18; 3,50). Хоча показник для IGRA був дещо вищим, ніж для ТШП, 95% ДІ для показників ТШП і IGRA частково збіглися і були неточними. Крім того, були обмежені докази прогностичного значення тестів у окремих групах ризику.

ГРН дійшла висновку, що порівняння ТШП та IGRA в одній і тій самій групі населення не дає переконливих доказів того, що якомусь із цих тестів слід надавати перевагу при прогнозуванні розвитку захворювання на ТБ. ТШП вимагає значно менше ресурсів, ніж IGRA, і лікарі більш звикли до цього аналізу в умовах обмежених ресурсів; проте періодичний глобальний дефіцит і вичерпання запасів ТШП обмежує перспективи розширення його застосування в УППЛТ.

ГРН також зазначила, що питання рівності та доступу можуть впливати на вибір і тип аналізу, який застосовуватиметься. Вподобання людей, які мають пройти аналізи, і самих програм залежать від кількох факторів, таких як необхідність мати належним чином обладнану лабораторію (наприклад, для IGRA), можливі додаткові витрати для людей, які проходять аналізи (наприклад, витрати на проїзд), і вимоги до самої програми (наприклад, інфраструктура і тестування). ГРН надала сильну рекомендацію щодо застосування обох методів аналізу як рівноцінних варіантів з відносно однаковими перевагами та недоліками.

ГРН попередила, що недосконале виконання цих аналізів може призвести до хибнонегативних результатів, особливо у дітей раннього віку та людей з ослабленим імунітетом, таких як люди, які живуть з ВІЛ, з низьким рівнем CD4. ГРН відзначила важливість аналізів для виявлення нещодавньої конверсії негативного результату аналізу в позитивний, особливо серед контактів з хворими на легеневу форму ТБ, що вважається належною практикою при початку ПЛТ. Водночас, дослідження серед медичних працівників, які проходили серійні лабораторні обстеження на ТБ в США, показали, що конверсія негативного результату аналізу в позитивний та конверсія позитивного результату аналізу в негативний частіше виявляється за допомогою IGRA, ніж за допомогою ТШП (72). Таким чином, для інтерпретації результатів серії аналізів на ТБ все ще слід використовувати експертну клінічну думку.

Хоча деякі дослідження свідчать про протилежне (73,23), ГРН зберегла існуючу позицію, що люди, які живуть з ВІЛ і мають позитивний результат аналізу на ТБІ, отримують більше користі від ПЛТ, ніж люди з негативним результатом аналізу на ТБІ (17,26). Аналізи на ТБІ можна використовувати, де це можливо, для виявлення таких осіб. Проте, ґрунтуючись на доказах помірної якості (достовірності), ГРН підкреслила, що проведення аналізів на ТБІ за допомогою ТШП або IGRA не повинно бути обов'язковою умовою для початку ПЛТ у людей, які живуть з ВІЛ, та у контактних осіб віком до 5 років, особливо в середовищі з високим рівнем захворюваності на ТБ (наприклад, понад 100 випадків ТБ на 100 000 населення), враховуючи, що користь від застосування цих методів аналізу явно переважає ризики. При негативному результаті аналізу на ТБІ у цих двох групах або у ВІЛ-негативних немовлят, які є побутовими контактами, потрібно проводити індивідуальну оцінку потенційної користі та шкоди від ПЛТ.

У 2022 році ВООЗ опублікувала **рекомендацію 18** щодо використання нових шкірних проб на основі антигену *M. tuberculosis* (ШПТБ) для діагностики ТБІ (74). Було проведено систематичний огляд опублікованих і неопублікованих даних щодо нових ШПТБ на основі специфічних антигенів (ESAT-6 і CFP-10), які поєднують перевагу простішої шкірної проби зі специфічністю аналізів IGRA. У всіх пробах антиген вводиться внутрішньошкірно, і, як і у випадку ТШП, результати проби визначаються через 48–72 години у вигляді ущільнення в міліметрах за методом, запропонованим Манту. У 2022 році ГРН ВООЗ дійшла висновку, що наявні докази свідчать про те, що діагностична точність ШПТБ аналогічна точності аналізу IGRA і вище, ніж у ТШП (74). ШПТБ рекомендовано для всіх підгруп населення, включаючи людей, які живуть з ВІЛ, дітей та підлітків, а також осіб, які були щеплені вакциною БЦЖ (бацила Кальметта-Герена).

Рекомендації щодо впровадження

Аналізи на ТБІ бажано проводити завжди, коли є така можливість, щоб виявити людей, які мають найвищий ризик розвитку захворювання на ТБ. Цей аналіз не є обов'язковим для людей, які живуть з ВІЛ, або для побутових контактів віком до 5 років. У ВІЛ-негативних побутових контактів віком 5 років і старше та в інших групах ризику рекомендується проводити аналізи на ТБІ, але їх відсутність не повинна бути перешкодою для надання ПЛТ.

ГРН зазначила, що наявність та економічна доступність можуть бути критеріями визначення, який саме аналіз на ТБІ буде застосовано. До інших факторів належать структура системи охорони здоров'я, можливість впровадження та вимоги до інфраструктури.

На додаткову економічну ефективність аналізів IGRA та ТШП, як видається, головним чином впливає їх точність. Вакцинація БЦЖ суттєво знижує специфічність ТШП. Проте ГРН зазначає, що вплив вакцинації БЦЖ на специфічність ТШП залежить від штаму вакцини, що використовується, віку, в якому проводиться вакцинація, та кількості введених доз. Коли БЦЖ вводиться при народженні, як це рекомендовано ВООЗ і практикується в більшості країн світу, вона має мінливий, обмежений вплив на специфічність ТШП (74). Таким чином, ГРН погодилася, що вакцинація БЦЖ в анамнезі має обмежений вплив на інтерпретацію результатів ТШП в подальшому житті. Отже, вакцинація БЦЖ не повинна бути визначальним фактором при виборі методу аналізу.

Аналіз IGRA коштує дорожче, ніж ТШП, і потребує відповідних лабораторних послуг. Вирішуючи, який аналіз використовувати, слід враховувати операційні труднощі. Наприклад, IGRA вимагає взяття крові з вени, що може бути складно, особливо у дітей раннього віку; цей аналіз потребує лабораторної інфраструктури, технічного досвіду та дорогого обладнання; його чутливість знижується у дітей віком до 2 років та у дітей, які живуть з ВІЛ. Незважаючи на це, для проведення аналізу IGRA потрібен лише один візит (хоча пацієнтам може знадобитися повторний візит для отримання результату аналізу). Шкірні проби ТШП або ШПТБ коштують дешевше і можуть проводитися в польових умовах, але вимагають дотримання холодового ланцюга, двох візитів до медичного працівника та навчання проведенню внутрішньошкірних ін'єкцій, зчитуванню та інтерпретації результатів проб. Ще однією практичною перевагою аналізів IGRA над ТШП є те, що у них немає схильності до «бустерної відповіді», яка вимагає двоетапного підходу до проведення аналізу, коли реакція на ТШП знизилася після інфікування.

У 2011 році ВООЗ рекомендувала використовувати три продукти IGRA для тестування на ТБІ: QIAGEN QuantiFERON-Gold, QIAGEN QuantiFERON-TB Gold In-Tube and Oxford Immunotec T-SPOT.TB (75). У 2021 році список рекомендованих ВООЗ аналізів IGRA розширили, включивши до нього TB-IGRA виробництва Beijing Wantai та QIAGEN QuantiFERON-TB Gold Plus (76).

Три окремі продукти для ШПТБ, які були доступні для розгляду ГРН, яка розробила рекомендації ВООЗ 2022 року, - це Су-Тб (Інститут сироватки крові Індії, Індія), Diaskintest® (Generium, Російська Федерація) та С-TST (раніше відомий як тест ESAT6-CFP10, Anhui Zhifei Longcom, Китай). Для користувачів тестів може знадобитися видати відповідні інструкції та пояснити різницю між ТШП і ШПТБ (64). Крім того, важливо стандартизувати вимірювання розміру реакції ШПТБ та інтерпретацію її результатів. Як і для ТШП, для використання ШПТБ необхідно забезпечити холодовий ланцюг, мати добре підготовлений кваліфікований персонал для проведення та інтерпретації результатів проб, а також багаторазові флакони для ефективного оперативного планування та формування партій. Як і для будь-якого нового класу аналізів, слід врахувати питання закупівель та управління запасами, в тому числі наявність цих аналізів на світовому ринку. ШПТБ можуть потребувати отримання регуляторного дозволу від національних органів влади або інших відповідних органів, оскільки вони є відносно новими аналізами in-vivo.

ТШП, ШПТБ та IGRA не валідовані для підтвердження захворювання на ТБ, тому їх не слід використовувати для діагностики ТБ або для діагностичного обстеження дорослих, які проходять обстеження на ТБ.

1.4 Варіанти профілактичного лікування ТБ

Варіанти ПЛТ для лікування інфекції, викликані штамми *M. tuberculosis*, чутливими до лікарських препаратів, можна умовно поділити на два типи: монотерапія ізоніазидом протягом щонайменше 6 місяців (ПЛІ) та застосування схем лікування, що містять рифаміцини (рифампіцин або рифапентин). ПЛІ - це найпоширеніша форма ПЛТ, але коротший термін схем лікування на основі рифаміцинів має явну перевагу, тому цим схемам лікування надається дедалі більша перевага. ПЛТ для МЛС-ТБ/Риф-ТБ вимагає іншого підходу, в першу чергу, застосування левофлоксацину. Рекомендації щодо цих варіантів лікування та умови, за яких вони застосовуються, розглянуто нижче.

19. Незалежно від ВІЛ-статусу рекомендуються наступні варіанти профілактичного лікування ТБ: 6 або 9 місяців монотерапії ізоніазидом щодня, або 3-місячна схема лікування рифапентином плюс ізоніазид щотижня, або 3-місячна схема лікування ізоніазидом плюс рифампіцин щодня. *(Сильна рекомендація, якість розрахункових показників ефекту від помірної до високої).*

20. Незалежно від ВІЛ-статусу можна застосовувати такі альтернативні варіанти профілактичного лікування ТБ: 1-місячна схема лікування рифапентином плюс ізоніазид щодня або 4-місячна схема лікування рифампіцином щодня. *(Умовна рекомендація, якість розрахункових показників ефекту від низької до помірної).*

ПЛТ із застосуванням ізоніазиду та рифаміцинів

У попередніх настановах ВООЗ (17,37,77) було надано сильну рекомендацію щодо застосування альтернативних схем профілактичного лікування ТБ замість 6 місяців монотерапії ізоніазидом щодня (6Н), о ґрунтується на доказах середнього та високого рівня якості (достовірності). До цих схем лікування належать 3 місячна схема із застосуванням ізоніазиду плюс рифапентин щотижня (3НР) та 3 місячна схема із застосуванням ізоніазиду плюс рифампіцин щодня (3НР). У настановах 2020 року ГРН надала умовні рекомендації щодо двох схем лікування: 1-місячна схема лікування із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щодня (1НР) та 4-місячна схема монотерапії рифампіцином щодня (4R) у всіх умовах, ґрунтуючись на низькій та помірній якості розрахункових показників ефекту. У поточному другому виданні настанов рекомендації 2020 року розділили: **рекомендація 19** для схем лікування, які мають сильну рекомендацію, і **рекомендація 20** - для альтернативних схем лікування. Рекомендовані варіанти ПЛТ можна застосовувати у всіх умовах, незалежно від тягаря ТБ.

Обґрунтування та доказові дані

Монотерапія ізоніазидом щодня

Ефективність прийому цієї схеми лікування протягом 6 місяців або більше була доведена в різних групах населення та в різних умовах у ряді систематичних оглядів (21,78,79). Систематичний огляд РКД у людей, які живуть з ВІЛ, показав, що монотерапія

ізоніазидом знижує загальний ризик розвитку ТБ на 33% (ВР 0,67; 95% ДІ 0,51; 0,87) і що профілактична ефективність досягає 64% для людей з позитивним результатом ТШП (ВР 0,36; 95% ДІ 0,22; 0,61) (27). Крім того, ефективність 6-місячної схеми лікування суттєво не відрізнялася від ефективності 12-місячної монотерапії ізоніазидом щодня (ВР 0,58; 95% ДІ 0,3; 1,12). Систематичний огляд РКД також продемонстрував значно більше зниження захворюваності на ТБ серед учасників, які отримували 6-місячний курс лікування, ніж серед осіб, які отримували плацебо (відношення шансів [ВШ] 0,65; 95% ДІ 0,50; 0,83) (80). Не було знайдено жодного контрольованого клінічного дослідження, в якому схема монотерапії ізоніазидом щодня протягом 9 місяців (9Н) порівнювалася з 6-місячним курсом ізоніазиду щодня(6Н). Проте повторний аналіз і моделювання досліджень застосування ізоніазиду, проведених Службою охорони здоров'я США в 1950-х і 1960-х роках, показали, що користь ізоніазиду поступово зростає, коли його приймають протягом 9-10 місяців, а потім стабілізується (87). З огляду на це, 9-місячна схема монотерапії ізоніазидом залишається як альтернатива 6-місячній схемі в рекомендованих варіантах ПЛТ.

До оновлення настанов 2020 року схема ПЛІ, яка передбачає щоденний прийом протягом 36 місяців, була умовно рекомендована дорослим і підліткам, які живуть з ВІЛ, незалежно від того, чи приймають вони АРТ, в місцях з високим ризиком передачі ТБ (82). Ця рекомендація ґрунтується на доказах низької якості, отриманих в результаті систематичного огляду та мета-аналізу трьох РКД (78). У двох з розглянутих досліджень учасники не приймали АРТ, а в третьому - охоплення АРТ було низьким на початковому етапі, але збільшилося протягом періоду спостереження. ГРН, яка розробляла друге видання настанов щодо ПЛТ, вирішила вилучити цю рекомендацію з огляду на низький рівень її використання країнами з моменту публікації у 2011 році. За останнє десятиріччя доступ до АРТ значно розширився в усьому світі, і перевагу надають більш коротким варіантам ПЛТ, а не монотерапії ізоніазидом.

3-місячна схема лікування із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щотижня (ЗНР)

Для оновлення настанов 2018 року було проведено систематичний огляд з метою порівняння ефективності ЗНР з монотерапією ізоніазидом. Огляд включав чотири РКД (84-87), аналіз яких проводився для трьох підгруп: дорослі з ВІЛ-інфекцією, дорослі без ВІЛ-інфекції та діти і підлітки (2-17 років), яких не можна було класифікувати за ВІЛ-статусом, оскільки відповідних обстежень не проводилося. Доказова база для цієї переглянутої рекомендації надана в таблицях GRADE для PICO 8 в [Додатках 3 і 4](#).

У двох РКД брали участь дорослі, які живуть з ВІЛ, в Перу, ПАР та низці країн з показником захворюваності на ТБ < 100/100 000 населення. Не було виявлено суттєвої різниці у захворюваності на ТБ між учасниками, які приймали ЗНР та 6Н або 9Н (ВР 0,73, 95% ДІ 0,23; 2,30). Крім того, ризик гепатотоксичності був значно нижчим при застосуванні ЗНР як у дорослих, які живуть з ВІЛ (ВР 0,26, 95% ДІ 0,12; 0,55), так і у людей без ВІЛ-інфекції (ВР 0,16, 95% ДІ 0,10; 0,27). Схема лікування ЗНР також асоціювалась з вищим показником завершення повного курсу лікування в усіх підгрупах (дорослі, які живуть з ВІЛ: ВР 1,25, 95% ДІ 1,01; 1,55; дорослі без ВІЛ: ВШ 1,19, 95% ДІ 1,16; 1,22; діти та підлітки: RR 1,09, 95% СІ 1,03; 1,15). Одне РКД містило порівняння між ЗНР і безперервною монотерапією ізоніазидом у дорослих, які живуть з ВІЛ (84). Не було виявлено суттєвої різниці в захворюваності на ТБ за результатами аналізу "в залежності від призначеного лікування"; проте аналіз за протоколами показав нижчий рівень ТБІ або смертей серед учасників, які постійно приймали ізоніазид. У всіх дослідженнях схема ЗНР проводилася під безпосереднім наглядом.

3-місячна схема лікування із застосуванням рифампіцину плюс ізоніазид щодня (ЗНР)

Систематичний огляд, оновлений у 2017 році, виявив, що ефективність і профіль безпечності 3-4-місячної схеми лікування рифампіцином плюс ізоніазид щодня були такими ж, як і при застосуванні 6-місячної схеми лікування ізоніазидом (80, 88). Тому попередня ГРН надала сильну рекомендацію використовувати схему лікування із застосуванням рифампіцину плюс ізоніазид щодня як альтернативу ізоніазиду в умовах із захворюваністю на ТБ < 100 на 100 000 населення (37). Огляд досліджень, в яких порівнювали ефективність 3-місячної схеми лікування із застосуванням рифампіцину плюс ізоніазид щодня та 6- або 9-місячної схеми монотерапії ізоніазидом щодня у дітей, включав одне РКД та два обсерваційні дослідження (89-97). (Див. також зведену таблицю доказів GRADE для PICO 5 в [Додатках 3 і 4](#).) РКД не виявило клінічного захворювання в жодній з груп, коли свіжі результати рентгенологічного обстеження, які свідчили про захворювання на ТБ, використовувалися як опосередкований показник клінічного захворювання (90). У меншій кількості учасників, які щоденно приймали рифампіцин плюс ізоніазид, порівняно з учасниками, які приймали ізоніазид протягом 9 місяців, розвинулися зміни, виявлені на рентгенівських знімках (ВР 0,49, 95% ДІ 0,32; 0,76). Автори також повідомили про

нижчий ризик розвитку несприятливих подій (ВР 0,33, 95% ДІ 0,20; 0,56) та вищий рівень прихильності до лікування (ВР 1,07, 95% ДІ 1,01; 1,14) серед дітей, які щоденно приймали рифампіцин плюс ізоніазид. Схожі результати були отримані в обсерваційних дослідженнях (89,97).

1-місячна схема лікування із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щодня (1НР)

Перед оновленням настанов 2020 року ГРН розглянула дані єдиного відомого опублікованого дослідження схеми лікування 1НР: 3-ї фази рандомізованого, відкритого дослідження негіршої ефективності та безпечності схеми лікування 1НР порівняно з 9-місячною монотерапією ізоніазидом (9Н) у людей, які живуть з ВІЛ, віком 13 років і старше у регіонах з високим рівнем поширеності ТБ або з ознаками ТБІ (92). До участі в дослідженні допускалися особи, які не були вагітними або не годували грудьми. Негірша ефективність та безпечність вважалася доведеною, якщо верхня межа 95% довірчого інтервалу для міжгрупової різниці в кількості подій на 100 пацієнто-років становила < 1,25. Для всіх учасників дослідження різниця у частоті захворюваності на ТБ (в тому числі смертей від будь-якої причини) між 1НР та 9Н (тобто група 1НР мінус група 9Н) становила -0,02 на 100 пацієнто-років (95% ДІ -0,35; +0,30); ВР для завершення повного курсу лікування в групі 1НР порівняно з групою 9Н становив 1,04 (95% ДІ, 0,99 ; 1,10); ВР несприятливих подій 3-5 ступеня становив 0,86 (95% ДІ, 0,58 ; 1,27); співвідношення ризиків смерті від будь-якої причини становило 0,75 на користь 1НР (95% ДІ, 0,42 ; 1,31); ВР виникнення резистентності до ізоніазиду та рифампіцину становило, відповідно, 1,63 (95% ДІ, 0,17 ; 15,99) та 0,81 (95% ДІ, 0,06 ; 11,77). У модифікованій популяції за принципом «згідно з призначеним лікуванням» було доведено загальну негіршу ефективність та безпечність, як визначено протоколом дослідження. Негірша ефективність та безпечність також спостерігалася в підгрупі з підтвердженою ТБІ (різниця в показниках захворюваності на 100 пацієнто-років = 0,069 [-0,830 до 0,690]) серед чоловіків та жінок, а також серед осіб, які приймали або не приймали АРТ на початку дослідження. Лише у кількох пацієнтів був рівень CD4+ < 250 клітин/мм³, і в цій групі не було виявлено ані гіршу ефективність та безпечність, ані негіршу ефективність та безпечність схеми лікування 1НР. Доказові дані для цієї рекомендації наведені в таблицях GRADE для PICO 7 в [Додатках 3 і 4](#).

4-місячна схема монотерапії рифампіцином щодня (4R)

Систематичний огляд, який здійснили для настанов щодо ПЛТ 2015 року та оновили у 2017 році, виявив схожу ефективність 3-4 місячної схеми щоденного прийому рифампіцину та схеми лікування 6Н (відношення шансів 0,78; 95% ДІ 0,41; 1,46) (80,88). Огляд також довів, що пацієнти, які приймали рифампіцин щодня протягом 3-4 місяців, мали нижчий ризик гепатотоксичності, ніж особи, які приймали монотерапію ізоніазидом (ВШ 0,03; 95% ДІ 0,00; 0,48).

Перед оновленням настанов 2020 року ГРН обговорила наслідки застосування схеми 4R у регіонах з високим тягарем туберкульозу на основі результатів РКД, в рамках яких порівнювалися схема лікування 4R зі схемою 9Н, і в яких брали участь дорослі та діти з таких країн (93-96). Серед учасників дослідження віком старше 17 років різниця в частоті підтвердженого ТБ при застосуванні схеми 4R та схеми 9Н (4R мінус 9Н) становила < 0,01 випадку на 100 пацієнто-років (95% ДІ, -0,14; 0,16); різниця в завершенні повного курсу лікування становила 15,1% (95% ДІ, 12,7 ; 17,4); а різниця в виникненні несприятливих подій 3-5 ступенів становила -1,1% (95% ДІ -1,9 ; -0,4). У осіб віком молодше 18 років різниця у захворюваності на ТБ при застосуванні схеми 4R та схеми 9Н становила -0,37 випадків на 100 пацієнто-років (95% ДІ, -0,88; 0,14); різниця у завершенні повного курсу лікування становила 13,4% (95% ДІ, 7,5 ; 19,3); а різниця у ризику виникнення несприятливих подій, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу, що призвели до відмови від його подальшого прийому, становила -0,0 (95% ДІ, -0,1 ; 0,1). Доказові дані для цієї переглянутої рекомендації наведені в таблицях GRADE для PICO 6 в [Додатках 3 і 4](#).

Рекомендації щодо впровадження та для окремих підгруп населення

ГРН погодилася з тим, що користь від усіх рекомендованих варіантів лікування переважає над їх потенційною шкодою. Програми та лікарі повинні також враховувати особливості кожної конкретної людини, щоб досягти максимальної вірогідності того, що лікування буде завершено відповідно до очікуваного результату. При прийнятті рішення про те, який варіант лікування слід призначити, не слід обмежуватися тим, яким чином воно вивчалася в дослідженні (наприклад, застосування схеми лікування 1НР замість 9Н), натомість слід враховувати такі фактори, як вік, ризик токсичності або взаємодії лікарських засобів, супутні захворювання, медикаментозна чутливість штаму найбільш вірогідного джерела інфекції, доступність, у тому числі у лікарській формі, призначеній для дітей, а також вподобання конкретної людини. Усі рекомендовані варіанти лікування можна призначити людям, які живуть з ВІЛ.

На основі чинної практики, хоча і за відсутності прямого порівняння, ГРН дійшла висновку, що схема лікування 9Н рівноцінна схемі лікування 6Н у країнах з розвинутою інфраструктурою охорони здоров'я. Водночас ГРН зазначила, що 6Н - це кращий варіант порівняно з 9Н, з точки зору можливості реалізації, потреб у ресурсах та прийнятності для людей, які потребують ПЛТ. Разом з тим, як 6Н, так і 9Н стали все рідше обирати для ПЛТ, оскільки з'явилися коротші схеми лікування на основі рифаміцинів, оскільки ці коротші схеми полегшують прийом як для пацієнта, так і для медичних працівників. Умовна рекомендація щодо призначення монотерапії ізоніазидом щодня протягом принаймні 36 місяців людям, які живуть з ВІЛ, у місцях з високим рівнем передачі ТБ, на сьогодні вважається застарілою, тому її вилучили з цього другого видання консолідованих клінічних настанов щодо ПЛТ (див. вище).

ГРН одностайно погодилася, що для людей віком молодше 15 років користь від 3НР переважає шкоду, враховуючи профіль безпечності цієї схеми лікування, вищий рівень завершення повного курсу лікування порівняно з монотерапією ізоніазидом та доступність комбінованих препаратів з фіксованими дозами рифампіцину та ізоніазиду, які підходять для лікування дітей. Отже, ГРН надала сильну рекомендацію, незважаючи на низьку якість доказів. Нещодавно були опубліковані дані про безпечність та фармакологію рифапентину у дітей віком менше 2 років, які дозволяють застосовувати схему лікування 3НР навіть у дітей цієї вікової групи (12,98). Дані дослідження схеми лікування 1НР, розглянуті для оновлення настанов 2020 р., стосуються лише людей, які живуть з ВІЛ віком 13 років і старше. ГРН вважає, що екстраполяція ефектів на дітей віком 2-12 років є обґрунтованою, хоча добова доза рифапентину в цій віковій групі ще не визначена. За відсутності нових даних, залишається чинною рекомендація застосовувати схему лікування 1НР лише для людей віком 13 років і старше.

ГРН, яка підготувала оновлення керівних настанов 2020 року, вважала, що існує помірна впевненість у тому, що схема лікування 4R не поступається в ефективності та безпечності 9Н. Беручи до уваги хороший профіль безпечності схеми лікування 4R та її меншу тривалість, також надана рекомендація, що цю схему лікування також можна використовувати в місцях з високим тягарем ТБ. При ухваленні рішення надати умовну рекомендацію, ГРН взяла до уваги, що більшість людей віддали б перевагу більш короткому курсу лікування, але висловила занепокоєння з приводу різного рівня прийнятності; невизначеності щодо потреб у ресурсах, враховуючи більш високу вартість цього курсу лікування; можливості надання відповідного дозування для нижчих вагових діапазонів, зважаючи на поточну лікарську форму рифампіцину, який випускається в капсулах для одноразового прийому; а також потенційне зменшення рівності, якщо це відтягне на себе ресурси та зменшить охоплення лікуванням більш вразливих людей. ГРН погодилася, що перед впровадженням схеми лікування 4R необхідно провести мобілізацію належних ресурсів для уникнення дефіциту в інших програмних потребах. ГРН також зауважила, що вплив на рівність може змінитися, якщо зміниться ціна та політика використання схеми 4R. (щоб отримати детальну інформацію про рішення ГРН, див. [Додаток 4](#)).

Що стосується схеми лікування 1НР, ГРН, яка підготувала оновлення керівних настанов 2020 року, дійшла висновку, що існує низька впевненість у тому, що її ефективність не поступатиметься схемі лікування 9Н при використанні в програмних умовах для різних груп ризику. Беручи до уваги хороший профіль безпечності 1НР та набагато меншу тривалість, у порівнянні з іншими затвердженими схемами лікування ТБ, ГРН надала рекомендацію, що цю схему лікування також можна використовувати в місцях з високим тягарем ТБ та серед людей без ВІЛ-інфекції. ГРН взяла до уваги, що більшість людей віддали б перевагу цій схемі лікування, зважаючи на її набагато коротшу тривалість порівняно з іншими варіантами лікування, і що впровадження цієї схеми лікування було б можливе, але висловила занепокоєння з приводу невизначеності щодо потреб у ресурсах і потенційного зменшення рівності. В результаті цих міркувань було надано умовну рекомендацію. (щоб отримати детальну інформацію про рішення ГРН, див. [Додаток 4](#)).

В оновленій редакції керівних настанов 2020 року ГРН вважала, що всі схеми лікування можна використовувати в будь-яких умовах/місцях, незалежно від тягаря ТБ, за умови, що інфраструктура охорони здоров'я може забезпечити належно проведення лікування, не створюючи нерівності, і є можливості надійним чином виключити діагноз захворювання на ТБ до початку лікування.

ГРН зазначила, що пацієнти можуть самостійно приймати всі схеми ПЛТ. Низка недавніх досліджень та інших досліджень свідчать про можливість самостійного прийому схеми 3НР порівняно з лікуванням під безпосереднім наглядом (28,99–101). ГРН зазначила, що вимога безпосереднього нагляду може стати значною перешкодою для впровадження. Людям, які приймають ПЛТ, слід надавати консультації щодо лікування та управління несприятливими подіями, коли вони приходять на прийом до закладів охорони здоров'я. Крім того, ГРН

зазначила, що люди, які приймають лікування, лікарі, які надають лікування, а також керівники програм надають перевагу більш коротким курсам лікування, порівняно з більш тривалими.

Взаємодія лікарських засобів

Рифаміцини індукують певні ферменти цитохрому Р-450 і тому можуть впливати на лікарські засоби, які залежать від цього метаболічного шляху, прискорюючи їх виведення з організму. До таких лікарських засобів належать АРТ та багато інших лікарських засобів, таких як протисудомні препарати, антиаритмічні препарати, хінін, пероральні антикоагулянти, протигрибкові засоби, пероральні та ін'єкційні контрацептиви, кортикостероїди, циклоспорин, фторхінолони та інші протимікробні засоби, пероральні гіпоглікемічні препарати, метадон та трициклічні антидепресанти. Тому під час прийому схем лікування, які містять рифампіцин або рифапентин, не слід приймати ці лікарські засоби, або потрібно зкоригувати їх дозування.

Схеми ПЛТ, які містять рифампіцин або рифапентин, слід з обережністю призначати людям, які живуть з ВІЛ і приймають певні види АРТ, через потенційну взаємодію лікарських засобів. Схеми ПЛТ можуть значно знижувати концентрацію посиленних інгібіторів протеази або невірапіну, тому їх не слід призначати одночасно, у тому числі ВІЛ-експонованим немовлятам, які приймають ПЛТ.

Результати 1/2 фаз клінічного дослідження схеми лікування ЗНР та долутеґравіру у дорослих, які живуть з ВІЛ, свідчать про на хорошу переносимість та супресію вірусного навантаження, відсутність несприятливих подій, пов'язаних з ЗНР, тяжкість яких перевищує 3 ступінь, і не свідчать про те, що рифапентин знижував рівень долутеґравіру настільки, щоб була потреба в корекції дози (102). Нещодавні результати свідчать на підтримку цієї позиції (103–105). Попередні дані 1/2 фаз дослідження також свідчать на користь невідкладного початку ПЛТ серед АРТ-наївних пацієнтів, які починають курс антиретровірусної терапії на основі долутеґравіру. Коли схему лікування ЗНР приймали 50 людей, які живуть з ВІЛ, які АРТ-наївними і почали приймати на основі долутеґравіру, було досягнуто високих показників вірусної супресії, порівнянної з показниками, досягнутими при прийомі схеми лікування 6Н, і не спостерігалось різниці в несприятливих подіях 3 або 4 ступеня (105). Застосування рифапентину з ралтеґравіром також було визнано безпечним і таким, що добре переноситься (106). Схему лікування ЗНР можна призначати пацієнтам, які отримують схеми антиретровірусної терапії на основі ефавіренцу без корекції дози, згідно з дослідженням фармакокінетики (107).

При одночасному застосуванні рифампіцину з ефавіренцом корекція дози не потрібна, ці два лікарські засоби можна безпечно застосовувати разом. Проте, при одночасному прийомі з рифампіцином, дозу долутеґравіру слід збільшити до 50 мг двічі на добу (108), це доза, яка зазвичай добре переноситься і має ефективність співставну з ефавіренцом щодо вірусної супресії та відновлення кількості клітин CD4.

Під час прийому всіх схем ПЛТ не можна одночасно вживати алкоголь.

Вагітність

У рамках підготовки оновлення настанов 2020 року, в 2019 році було проведено систематичний огляд для оцінки доказових даних на підтримку або проти результатів одного РКД, який продемонстрував несприятливі результати вагітності, пов'язані з використанням ПЛІ (109, 110). Крім того, три нерандомізовані порівняльні обсерваційні дослідження надали дані щодо принаймні одного з результатів вагітності у жінок, які живуть з ВІЛ (111–113) (див. РІСО 9 в Додатку 3). У той час, як РКД виявив вищий ризик несприятливих результатів вагітності у жінок, які розпочали ПЛІ під час вагітності (відношення шансів (ВШ) за критерієм Мантеля-Хензеля або стратифіковане за гестаційним віком, 1,51 95% ДІ 1,09; 2,10), усі три інші дослідження повідомили про загальний показник ВШ < 1, що свідчить про протилежне (I²=80%, P=0,002). Мета-аналіз двох обсерваційних досліджень, які повідомляли про скориговані оцінки та дані яких можна було об'єднати, вказував на нижчий ризик комбінованих несприятливих результатів вагітності (ВШ 0,40, 95% ДІ 0,20; 0,74) (111,112). В обсерваційних дослідженнях не підтвердився зв'язок з ПЛІ, про який повідомлялося в РКД, щодо індивідуальних несприятливих наслідків, таких як смерть плоду або неонатальна смерть, недоношеність, низька маса тіла при народженні та вроджена аномалія. У жодному з чотирьох досліджень не повідомлялося про статистично значущі ризики гепатотоксичності для матері, несприятливих подій 3 або 4 ступеня або смерті. Таким чином, ГРН дійшла висновку, що немає достатніх підстав для зміни попередніх настанов або для розробки окремої рекомендації щодо використання ПЛІ у вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, і для цього РІСО в додатку 4 не було розроблено жодної таблиці «Докази-рішення» системи оцінки обґрунтованості наукових рекомендацій GRADE. ГРН вважала, що систематичне відкладення

початку ПЛЛ на післяпологовий період позбавить жінок його захисної дії в період, коли вони більш уразливі до ТБ. Крім того, дослідження, опубліковане у 2023 році, не виявило різниці у захворюваності на ТБ серед немовлят матерів, які живуть з ВІЛ, і які приймали ПЛЛ під час вагітності, та матерів, приймали ПЛЛ після пологів (114). Належне лікування в період до та після пологів, а також під час пологів може знизити ризик несприятливих результатів вагітності. Хоча при прийомі ПЛЛ під час вагітності настійно рекомендується виконувати початкові аналізи функції печінки, ці аналізи не є обов'язковими, а для планових аналізів функції печінки при прийомі ПЛЛ під час вагітності показань немає, якщо немає інших факторів ризику гепатотоксичності. Тим не менш, слід розглянути можливість регулярного прийому добавок з вітаміну В6. ГРН погодилася, що це питання вимагає додаткових досліджень, зокрема, фармакокінетики ПЛЛ, фармаконагляду та інших схем профілактичного лікування. Рифампіцин, як правило, вважається безпечним під час вагітності. Існує мало даних щодо фармакокінетики та безпечності рифапентину під час вагітності, що виключає можливість застосування схем ЗНР та 1НР під час вагітності, доки не з'явиться додаткова інформація про належне дозування та безпечність цих схем лікування. У дослідженні застосування схеми лікування ЗНР у 112 вагітних жінок частота самовільних абортів і вроджених вад була тотожною з частотою таких подій серед загального населення США (97). Крім того, результати недавнього дослідження в Африці показали, що частота самовільних абортів і несприятливих результатів вагітності (при аналізі у вигляді комбінованого результату) були тотожними у 63 жінок, які отримували лікування за схемою ЗНР, і у 142 жінок, які не приймали схему лікування ЗНР (115).

Інші підгрупи та середовища

Для кандидатів на трансплантацію або анти-ФНП терапію може бути особливо важливим швидко завершити ПЛТ; тому їх можуть бути корисними коротші схеми лікування, такі як 1НР і ЗНР. Крім того, більш короткий курс лікування може краще підходити, ніж триваліші курси, безхатченкам і людям, які виходять на волю з в'язниці, для яких існує обмежена можливість прийти на повторні прийоми до медичного працівника з метою лікування.

До інших груп населення, окрім людей, які живуть з ВІЛ і приймають АРТ, у яких може бути більше ризиків взаємодії лікарських засобів з рифампіцином, належать жінки дітородного віку, які приймають контрацептивні препарати (яких слід проконсультувати щодо потенційної взаємодії лікарських засобів та розглянути можливість застосування негормональних протизаплідних засобів під час прийому рифампіцину) та споживачі опіатів, які отримують замісну підтримувальну терапію із застосуванням метадону.

Інші аспекти, які потрібно брати до уваги

У зв'язку з широким використанням комбінованих препаратів з фіксованою дозою рифампіцину для лікування медикаментозно-чутливого ТБ знизився попит протитуберкульозних програм на лікарську форму, яка містить однократну дозу рифампіцину. Слід використовувати запаси рифампіцину з гарантованою якістю. Надання схеми лікування 4R поза межами центрів програми боротьби з ТБ (наприклад, закладами первинної медичної допомоги, програмами боротьби з ВІЛ) має супроводжуватися поетапними рекомендаціями щодо досягнення максимального ефекту від прийому рифампіцину та запобігання передачі рифампіцину особам, який не призначали цей препарат, для неналежного використання в якості антибіотика широкого спектру дії в громаді.

Комбіновані препарати з фіксованими дозами рифампіцину та ізоніазиду, в тому числі дисперсні лікарські форми для дітей, слід використовувати, за можливості, щоб зменшити кількість таблеток, які потрібно прийняти. Наразі в доступі є комбіновані препарати, які містять 300 мг ізоніазиду і 300 мг рифапентину, що полегшить прийом схеми лікування ЗНР дорослим (12). Для дітей дисперсні лікарські форми як ізоніазиду, так і рифапентину можуть полегшити прийом ЗНР. При проведенні коротших схем є більше шансів завершення повного курсу лікування. Побоювання щодо прихильності до лікування не повинно бути перешкодою для початку ПЛТ, слід надавати підтримку пацієнтам, щоб забезпечити краще, людино-орієнтоване лікування. Не існує рекомендацій, підтверджених даними, щодо того, що потрібно робити з перервами ПЛТ, наприклад, щодо того, скільки пропущених доз можна компенсувати продовженням лікування без негативних наслідків для ефективності лікування.

Люди з ризиком периферичної нейропатії, такі як люди з недоїданням, хронічною алкогольною залежністю, ВІЛ-інфекцією, нирковою недостатністю або діабетом, а також вагітні або жінки, які годують грудьми, повинні приймати піридоксин (вітамін В6) при прийомі схем лікування, які містять ізоніазид. Може бути потрібно зкоригувати дозу ізоніазиду, щоб запобігти токсичності, якщо серед населення спостерігається висока поширеність "осіб з повільним типом ацетилювання" (так званих «повільних ацетиляторів»). Комбіновані препарати в таблетованій формі, які містять ко-тримоксазол, ізоніазид та піридоксин можна призначати людям, які живуть з ВІЛ. Відсутність піридоксину не повинна бути підставою для непризначення ПЛТ.

Інтервенції з метою покращення прихильності до лікування та завершення повного курсу лікування потрібно адаптувати для кожної групи ризику та до місцевих умов. Систематичний огляд, проведений для підготовки керівних настанов ВООЗ щодо ПЛТ 2015 року, продемонстрував неоднорідні результати інтервенцій, спрямованих на покращення прихильності до лікування та завершення повного курсу лікування, а докази були визнані непереконливими (39). Настанови ВООЗ щодо лікування ТБ та підтримки містять кілька інтервенцій для підтримки прихильності до лікування, які можна також застосовувати для ПЛТ (116,117).

У регіонах з високою фоновою резистентністю до рифампіцину, таких як країни Східної Європи, особливо важливо перевіряти штам з ймовірного джерела на медикаментозну чутливість, щоб ПЛТ з більшою ймовірністю спрацювало. Контактним особам пацієнтів з лабораторно підтвердженим ізоніазид-резистентним, чутливим до рифампіцину ТБ можна призначити 4-місячну схему лікування із застосуванням рифампіцину щодня. Якщо наявна монорезистентність до рифампіцину або інші протипоказання щодо прийому рифампіцину, схема лікування ізоніазидом тривалістю 6 місяців і довше може бути найбільш прийнятним варіантом лікування. На жаль, у багатьох випадках резистентність до рифампіцину часто супроводжується резистентністю до ізоніазиду – МЛС-ТБ, тому в цьому випадку потрібні інші лікарські засоби (див. нижче).

Профілактичне лікування ТБ із застосуванням левофлоксацину

21. Для контактних осіб, які контактували з туберкульозом з множинною лікарською стійкістю або з рифампіцин-резистентним туберкульозом, в якості профілактичного лікування ТБ потрібно застосовувати 6-місячну схему лікування левофлоксацином щодня. *(Сильна рекомендація, помірної якості розрахункових показників ефекту).*

Медикаментозно-резистентний (лікарсько-стійкий) туберкульоз - це одна з найпоширеніших причин захворюваності та смертності від організмів, резистентних до протимікробних препаратів. Тому вкрай важливо вжити всіх можливих заходів для зниження ризику вторинних випадків МЛС/Риф-ТБ. Це включає використання належного ПЛТ, із застосуванням схем лікування з доведеною ефективністю. Рекомендація 21 вперше публікується в цьому виданні консолідованих настанов і ґрунтується на доказах помірної якості, як зазначено в таблицях GRADE (див. PICO 10 в Додатках 3 і 4). Поточна рекомендація замінює попередню умовну рекомендацію щодо призначення ПЛТ окремим вибраним побутовим контактам, які контактували з МЛС/Риф-ТБ, яка була опублікована у 2018 році та ґрунтувалася на розрахункових показниках ефекту дуже низької якості (39).

Обґрунтування та доказові дані

Перед публікацією цього другого видання керівних настанов ГРН розглянула доказові дані з двох рандомізованих контрольованих досліджень, ТВ CHAMP та V-QUIN (15,16), а також систематичного огляду, проведеного на замовлення ВООЗ, щодо ПЛТ для МЛС/Риф-ТБ (Додаток 5). Крім того, були проведені дослідження щодо можливості програмного впровадження та прийнятності 6-місячної схеми лікування левофлоксацином щодня(6Lfx). Для порівняння, попередня рекомендація ВООЗ у керівних настановах 2018 року ґрунтувалася на огляді 10 досліджень, жодне з яких не було РКД. Загалом схема лікування 6Lfx знижувала ризик ТБ на 62% протягом 1 року серед побутових контактів осіб з МЛС/Риф-ТБ (ВР 0,38; 95% ДІ 0,17; 0,86), з аналогічними ефектами у двох дослідженнях: відношення ризиків, 0,44; 95% ДІ 0,15 ; 1,25 для РКД ТВ CHAMP, та 0,34; 95% ДІ 0,09 ; 1,25 для РКД V-QUIN. Байєсівський аналіз даних двох клінічних досліджень дав аналогічні результати, при цьому байєсівські довірчі інтервали показали статистично значущу різницю від 1 (відношення ризиків, 0,38; 95% байєсівський довірчий інтервал, 0,15; 0,94 у РКД ТВ CHAMP та 0,41; 95% байєсівський довірчий інтервал, 0,18; 0,95 у РКД V-QUIN).

Систематичний огляд досліджень, опублікованих у період з червня 2016 року по вересень 2023 року, включав три обсерваційні дослідження профілактичного лікування ТБ фторхінолонами (окремо або в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами) та одне дослідження профілактичного лікування ТБ ізоніазидом, яке пройшло оцінку. Усі чотири дослідження були обсерваційними зі значним ризиком систематичних похибок, зокрема систематичної похибки відбору. Дані цих досліджень не можна було об'єднати для спільного аналізу. Аналіз неопублікованих даних щодо 496 527 індивідуальних контактних осіб виявив 8952 контактних осіб пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, з яких 722 приймали ізоніазид, а 4223 – не приймали ПЛТ. Причини початку або не початку прийому ізоніазиду та тривалість прийому ізоніазиду не наводилися, а даних про завершення повного курсу ПЛТ, одночасний прийом інших лікарських засобів та характер медикаментозної чутливості в групі, яка не отримувала лікування, і в якій розвинулося захворювання, не було в наявності. ГРН зазначила, що висновки щодо ефективності, виживання та завершення повного курсу лікування були непереконливими, і дійшла висновку, що аналіз, а також опубліковане дослідження застосування ПЛТ у

контактних осіб пацієнтів з МЛС-ТБ (118) – не повністю дали відповідь на питання РІСО (ефекти застосування левофлоксацину у порівнянні з іншими лікарськими засобами або відсутністю ПЛТ). (Щоб отримати більш детальну інформацію, див. [Додатки 3 і 4.](#))

Частота завершення повного курсу лікування в групі дослідження, яка приймала левофлоксацин, становила 86% у групі РКД ТВ CHAMP (група плацебо: 86%) та 70% у РКД V-QUIN (група плацебо: 85%), з ВР 1,00 [95 % ДІ 0,95 ; 1,06] та 0,83 [0,79 ; 0,87] відповідно. Існувала важлива різниця між дітьми та дорослими щодо ризику розвитку несприятливих подій, у дітей спостерігалася дуже хороша переносимість, яка знижувалася з віком. Ймовірно, в результаті цього спостерігалася гірша прихильність до ПЛТ серед учасників V-QUIN. Поширеність несприятливих подій 3 ступеня і вище не була значимо вищою у дослідженні ТВ CHAMP серед людей віком молодше 18 років, які приймали 6Lfx (ВР 0,53, 95% ДІ 0,16; 1,70), але значно вищі показники були виявлені у дослідженні V-QUIN, в якому 97% учасників були старше 14 років (ВР 5,26, 95% ДІ 1,16; 23,95). Загалом ймовірність дострокового припинення лікування серед людей, які приймали 6Lfx з несприятливими подіями будь-якого ступеня, була високою (ВР 6,32, 95% ДІ 3,43; 11,63), що спостерігалася у понад 43 пацієнтів з 1000 (діапазон, 20–89). Мікробіологічні дослідження в обох дослідженнях не надали переконливих доказів виникнення додаткової резистентності до фторхінолонів у штамів ТБ або в мікробіоті, відмінній від *M. tuberculosis* (наприклад, кишкова флора) на момент проведення аналізу.

Систематичний огляд досліджень, опублікованих у період з червня 2016 року по вересень 2023 року, виявив п'ять обсерваційних досліджень несприятливих подій при застосуванні фторхінолону (окремо або в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами). Усі ці дослідження були обсерваційними, зі значним ризиком систематичної похибки, зокрема систематичної похибки відбору та вибіркового виявлення. Монотерапія фторхінолонами: левофлоксацином, офлоксацином або моксифлоксацином була визнана в цілому безпечною у трьох дослідженнях, з деякими легкими або помірними несприятливими подіями, пов'язаними з прийомом лікарського засобу у дітей, але не було повідомлень про тяжкі несприятливі події 3 або 4 ступеню. (Щоб отримати більш детальну інформацію, див. [Додатки 4 і 5.](#)) Не було знайдено жодних доказів, на користь скорочення схеми ПЛТ левофлоксацином до тривалості менше 6 місяців або подовження цієї схеми лікування понад 6 місяців.

Рекомендації для окремих підгруп населення

Діти та підлітки: Левофлоксацин можна призначати дітям та підліткам, у яких показники завершення повного курсу лікування та його переносимість у РКД ТВ CHAMP (в яке були залучені лише люди віком молодше 18 років) були набагато кращими, ніж у РКД V-QUIN (у якому 97% учасників були віком 15 років і старше). Немає вимоги щодо обов'язкового проведення аналізів на ТБІ перед початком прийому левофлоксацину у дітей, які є контактними особами хворих на МЛС/Риф-ТБ. Незважаючи на побоювання з приводу використання фторхінолонів у дітей через затримку розвитку хрящової тканини, що було виявлено у молодих тварин, які отримували ці діючі речовини (119), у людей аналогічні ефекти не було виявлено (120,121).

Вагітність та грудне вигодовування: ПЛТ левофлоксацином під час вагітності потребує оцінки співвідношення ризиків і користі та інформованого вибору вагітної жінки щодо того, чи приймати ПЛТ, чи відкласти його початок до кінця вагітності. Рекомендації вагітній жінці повинні залежати від обставин (наприклад, перший триместр порівняно з пізнішими триместрами вагітності). Вагітність підвищує ризик прогресування від ТБ-інфекції до захворювання на ТБ, а також ризик несприятливих наслідків для матері та плоду в разі виникнення захворювання на ТБ. МЛС/Риф-ТБ під час вагітності - це тяжке захворювання, а деякі лікарські засоби, що застосовуються для лікування МЛС-ТБ, можуть бути токсичними для плоду. Результати досліджень у тварин, які отримували левофлоксацин, обмежують його застосування під час вагітності; проте один метааналіз обсерваційних досліджень за участю 2800 вагітних жінок, які приймали фторхінолони за будь-якими показаннями (наприклад, інфекція сечовивідних шляхів), не виявив різниці у частоті вроджених вад розвитку, самовільних абортів або недоношеності порівняно з вагітними жінками, які не приймали фторхінолони (122). Концентрації левофлоксацину в грудному молоці виявилися набагато нижчими, ніж доза для немовлят, і не очікується, що вони спричинять несприятливі події у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні (123). Тому його прийом не слід призупиняти під час годування груддю. Хоча вплив фторхінолонів на кісткову та хрящову тканину, який спостерігався у тварин, не спостерігався у людей, дані та час подальшого спостереження за немовлятами обмежені. Втім, нещодавні попередження висвітлили проблеми безпечності, пов'язані з тривалим застосуванням фторхінолонів у людей (124–126).

ВІЛ інфекція: Левофлоксацин можна призначати людям, які живуть з ВІЛ. У людей з ВІЛ, які контактували з хворим на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, не спостерігалася специфічної взаємодії препарату з АРТ, і немає необхідності проводити аналіз на наявність ТБ-інфекції перед початком прийому левофлоксацину.

Протипоказання: Левофлоксацин не можна призначати людям з алергією на фторхінолони, з іншими протипоказаннями до препаратів цього ж класу або за наявності потенційної взаємодії лікарських засобів. Потрібно припинити прийом левофлоксацину, якщо у людини розвивається серйозна або тяжка несприятлива реакція на лікарський засіб. (Нижче наведено інші варіанти ПЛТ, які можна призначити в такому випадку).

Рекомендації щодо впровадження

Сильна рекомендація відображає думку ГРН щодо того, що користь від прийому левофлоксацину переважає потенційну шкоду для більшості людей, які відповідають критеріям для його призначення. Програми охорони здоров'я та лікарі мають чітко забезпечувати відповідність критеріям для його застосування, максимізувати ймовірність завершення лікування відповідно до очікувань та забезпечити подальше спостереження за контактними особами, незалежно від того, було завершено повний курс ПЛТ чи ні. Контактним особам, які контактують з хворими на Риф-ТБ, зазвичай призначають таке ж лікування, як і контактам хворих на МЛС-ТБ, за винятком випадків, коли чутливість до ізоніазиду достовірно підтверджена у індексного пацієнта, і в цьому випадку ізоніазид можна розглядати як ефективний варіант ПЛТ.

ГРН вважає, що левофлоксацин можна застосовувати в будь-яких місцях, незалежно від тягаря ТБ, за умови, що інфраструктура охорони здоров'я може забезпечити належне лікування без створення нерівності, і що є можливість з високою достовірністю виключити діагноз захворювання на ТБ перед початком лікування. Левофлоксацин широко доступний в якості генерика як для дорослих, так і для дітей. Щодо інших варіантів ПЛТ, ГРН зазначила, що лікування можна приймати самостійно, а вимога безпосереднього нагляду може стати значною перешкодою на шляху до впровадження цих схем ПЛТ. Можна використовувати цифрові технології для забезпечення прихильності до лікування (наприклад, електронні прилади для моніторингу прийому ліків), але досліджень щодо їх застосування для ПЛТ було проведено небагато. ГРН зазначила, що 6-місячна тривалість схеми лікування левофлоксацином може здатися пацієнтам та особам, які за ними доглядають, занадто довгою порівняно з більш короткими, 4- або 12-тижневими схемами ПЛТ, які зараз є в наявності для профілактики медикаментозно-чутливого ТБ. Людям, які приймають ПЛТ, потрібно надавати консультації з приводу лікування та ведення несприятливих подій.

Левофлоксацин є основним фторхінолоном, рекомендованим для застосування в рамках ПЛТ, його використовували в обох дослідженнях. Інструкції щодо дозування наведені в оперативному посібнику ВООЗ щодо ПЛТ (12). Хоча немає порівняльних даних щодо альтернативних лікарських засобів, моксифлоксацин можна використовувати за відсутності левофлоксацину. Важливу додаткову інформацію може надати аналіз на медикаментозну чутливість штаму у первинного пацієнта, особливо в ситуаціях, коли відомо про високу резистентність до фторхінолонів. Якщо штам у первинного пацієнта резистентний до цих лікарських засобів, інші протитуберкульозні препарати (наприклад, етіонамід, етамбутол) можна використовувати в якості ПЛТ відповідно до найкращої наявної інформації щодо профілю медикаментозної чутливості ймовірного штаму. У цьому випадку впевненість в ефективності ПЛТ значно нижча, ніж у випадку застосування левофлоксацину (див. також нижче). Позитивний результат аналізу на ТБі перед початком ПЛТ для МЛС-ТБ/Риф-ТБ не є обов'язковим для контактних осіб- дітей або людей з імунodefіцитними станами. В інших групах населення було б бажано провести такий аналіз, але не обов'язково. Відсутність можливості проведення такого аналізу не повинна бути перешкодою для призначення ПЛТ особам, які належать до груп ризику. Важливо проводити скринінг усіх побутових та інших близьких контактів на наявність супутнього захворювання на ТБ. Підхід до скринінгу та виключення діагнозу захворювання на ТБ серед контактних осіб в іншому нічим не відрізняється від описаного раніше (див. [Розділ 1.2](#)). При призначенні ПЛТ левофлоксацином слід враховувати такі фактори, як вік, ризик токсичності або взаємодії, супутні захворювання, чутливість до лікарського засобу штаму найбільш ймовірного індексного пацієнта, фонова резистентність до фторхінолонів штамів МЛС-ТБ/Риф-ТБ, доступність лікарського засобу та вподобання пацієнта.

Спроможність програми надати ПЛТ для МЛС-ТБ/Риф-ТБ необхідно ретельно планувати, щоб забезпечити наявність усіх необхідних ресурсів, у тому числі спроможність програми виключати діагноз захворювання на ТБ, проводити якісні аналізи на медикаментозну чутливість штаму ймовірного індексного пацієнта з ТБ, постачати необхідні лікарські засоби та здійснювати ретельний моніторинг несприятливих подій і виникнення захворювання на ТБ. Важливо залучати зацікавлені сторони на рівні громади, як і для інших засобів подолання перешкод на шляху до впровадження.

Можна використовувати дитячу форму левофлоксацину. Інструкції щодо дозування наведені в оперативному посібнику ВООЗ щодо ПЛТ (12). Якщо фторхінолони не можна використовувати через непереносимість або резистентність штаму у ймовірного індексного пацієнта, можна розглянути варіанти лікування іншими протитуберкульозними препаратами, які використовувалися в деяких дослідженнях (наприклад, етамбутол, етіонамід), хоча докази щодо їх

ефективності мають набагато нижчу якість (127,128). Хоча етамбутол вважається безпечним під час вагітності, етіонамід у високих дозах пов'язують з тератогенним потенціалом у експериментальних тварин, хоча дані щодо вагітності у людини є мінімальними. Існує обмежена кількість доказів щодо оптимальної тривалості профілактичного лікування МЛС-ТБ, яка повинна базуватися на клінічній оцінці. У дослідженнях, проведених до теперішнього часу, левофлоксацин приймали протягом 6, 9 або 12 місяців. Жодне з досліджень не передбачало вивчення фармакокінетики або безпечності під час вагітності чи порівняння ризиків виникнення несприятливих подій, хоча в одному з досліджень повідомлялося про відсутність серйозних несприятливих подій, пов'язаних з профілактичним лікуванням на основі фторхінолонів (104).

2. Моніторинг і оцінка

Охоплення виявленням та обстеженням контактів та охоплення ПЛТ дітей, які контактували з ТБ, та людей, які живуть з ВІЛ, - це два з 10 основних індикаторів для моніторингу виконання Стратегії подолання туберкульозу (8). Національні програми з боротьби з ТБ та ВІЛ щорічно звітують ВООЗ та ЮНЕЙДС про досягнення прогресу в УППЛТ серед цільових груп населення (41,130). УППЛТ має включати системи моніторингу і оцінки, узгоджені з національними системами моніторингу та епіднадзора за хворими на ТБ. Вони повинні передбачати охоплення ПЛТ із застосуванням левофлоксацину для осіб, які контактували з хворими на МЛС-ТБ/Риф-ТБ. Належні інструменти реєстрації та звітності повинні бути в наявності. Електронний моніторинг на основі випадку полегшить УППЛТ. Необхідно регулярно вимірювати стандартизовані індикатори для інформування осіб, які приймають рішення щодо реалізації програми. Деякі з них можуть вимагати внести зміни до національних нормативно-правових документів або політик у сфері охорони здоров'я (наприклад, включення ТБ до переліку захворювань, які підлягають обов'язковій реєстрації, або впровадження обов'язкової системи звітності), що має вирішуватися відповідно до ситуації. Слід залучати приватний сегмент охорони здоров'я для забезпечення належного обліку та звітності як у приватному, так і в державному сегменті. Детальніша інформація щодо моніторингу і оцінки представлена у другому виданні Оперативного посібника ВООЗ щодо профілактичного лікування ТБ (12). Моніторинг повинен відповідати етичним принципам епідеміологічного нагляду (131).

Більшість людей, які приймають ПЛТ, здорові, і несприятливі реакції на лікування можуть вплинути на вірогідність завершення лікування в повному обсязі. Тому слід мінімізувати токсичність, пов'язану з медикаментозним лікуванням. Лікарські засоби, що застосовуються в схемах ПЛТ, в цілому безпечні і добре переносяться, проте спостерігалися несприятливі реакції на ізоніазид (зокрема, безсимптомне підвищення концентрації печінкових ферментів у сироватці крові, периферична нейропатія і гепатотоксичність), на рифампіцин і рифапентин (наприклад, шкірні реакції, реакції гіперчутливості, шлунково-кишкова непереносимість і гепатотоксичність) і на левофлоксацин (наприклад, артрит, артралгія або тендинопатія) (124-126). Хоча більшість цих реакцій є незначними і виникають рідко, слід звернути увагу на запобігання таким станам, як медикаментозна гепатотоксичність. Люди, які доглядають за пацієнтами, повинні знати про спектр несприятливих реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, щоб мати змогу швидко вжити належних заходів. Більшість реакцій є незначними та проходять самостійно, а тяжкі або серйозні реакції трапляються рідше.

Ретельний моніторинг несприятливих реакцій та прихильності до лікування надзвичайно важливий для людей, які приймають ПЛТ для профілактики МЛС-ТБ/Риф-ТБ. ГРН підтвердила, що ретельне клінічне спостереження та моніторинг захворювання на ТБ, що ґрунтується на належній клінічній практиці та національних настановах, необхідно проводити щонайменше протягом 1 року після контакту з МЛС-ТБ/Риф-ТБ, незалежно від того, чи призначалося ПЛТ. При проведенні ПЛТ для профілактики МЛС-ТБ/Риф-ТБ слід також брати до уваги взаємодію з іншими лікарськими засобами.

Особи, які приймають ПЛТ, повинні проходити регулярний моніторинг під час щомісячних візитів до медичних працівників, які мають пояснювати їм ризики, як розвивається захворювання на ТБ, обґрунтовувати необхідність лікування та наголошувати на важливості його проходження. Також слід порадити їм звертатися до свого медичного працівника в будь-який час, якщо вони помітять такі симптоми, як анорексія, нудота, блювання, дискомфорт у животі, постійна втома або слабкість, запалення або розрив сухожиль, біль у м'язах, утруднена ходьба, парестезія, печіння, сеча темного кольору, випорожнення блідого кольору, жовтяниця, сплутаність свідомості або сонливість, депресія, проблеми з пам'яттю, сном, зором і слухом, а також зміна смаку та нюху. Якщо при появі таких симптомів немає можливості проконсультуватися з лікарем, лікування слід негайно припинити. Це критично важлива сфера, в якій медичні працівники та студенти, які безпосередньо контактують з пацієнтами, повинні проходити навчання.

Існує недостатньо доказів на підтримку необхідності систематично проводити аналізи вихідних показників функції печінки в людей, які приймають схеми лікування, що містять ізоніазид та/або рифаміцини (132). Однак це дуже рекомендується, якщо

є можливість це зробити, і якщо дозволяють ресурси, для людей з такими факторами ризику: захворювання печінки в анамнезі, зловживання алкоголем, хронічне захворювання печінки, ВІЛ-інфекція, вік старше 35 років, вагітність або в найближчий післяпологовий період (протягом 3 місяців після пологів). Для людей з релюльтатими вихідних аналізів, які не відповідають нормі, необхідно прийняти обґрунтоване клінічне рішення, щоб переконатися, що користь від ПЛТ переважає ризику, і проводити планові обстеження під час наступних візитів. Відповідні лабораторні аналізи також слід проводити пацієнтам, у яких з'являються симптоми під час лікування (наприклад, функціональні печінкові проби для пацієнтів із симптомами гепатотоксичності). Критерії для відміни препарату, такі як підвищення рівня трансаміназ до п'ятикратного перевищення верхньої межі норми або до трикратного перевищення норми плюс симптоми у людей, які приймають рифампіцин, слід адаптувати до більш практичних параметрів для застосування на практиці. (Див. подальші інструкції в оперативному посібнику ВООЗ щодо ПЛТ (12).

Немає доказів того, що застосування ізоніазиду, рифаміцинів або левофлоксацину в рамках ПЛТ суттєво сприяє виникненню додаткової медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів (133,134). Проте, перед початком ПЛТ необхідно виключити діагноз захворювання на ТБ (Розділ 1.2), а також забезпечити регулярне подальше спостереження за пацієнтами для раннього виявлення осіб, у яких розвивається захворювання на ТБ під час прийому ПЛТ. У країнах, які розширюють обсяги УППЛТ, можливо, доведеться посилити національні системи епідагляду за резистентністю до протитуберкульозних препаратів.

Моніторинг прихильності до ПЛТ та забезпечення його повного проходження приносять клінічну користь. Електронні застосунки для мобільних телефонів та інші пристрої можна використовувати, щоб орієнтувати національні програми щодо критично важливих даних, які необхідно збирати під час профілактики ТБ, на додачу до моніторингу і оцінки (135). Такі застосунки також можуть допомогти у зборі інформації про випадки захворювання на ТБ у людей, які отримували ПЛТ, за допомогою опитування пацієнтів, які зареєстровані для проходження протитуберкульозного лікування, про будь-який попередній початок або завершення ПЛТ раніше, або за допомогою перехресного зв'язку реєстрів (наприклад, реєстрів людей, які приймають ПЛТ з реєстром людей, які приймають протитуберкульозне лікування, або реєстром смертності від ТБ). У людей, які захворіли на туберкульоз після початку ПЛТ або впродовж тривалого часу після нього, слід перевірити наявність резистентності.

3. Прогалини в наукових дослідженнях

Огляд доказових даних для поточної оновленої версії настанов виявив додаткові прогалини в знаннях, окрім тих, про які вже повідомлялося в інших нещодавніх оновленнях настанов. Продовження досліджень з розробки та впровадження залишається критично важливим для багатьох аспектів УППЛТ (136). Певну інформацію можна отримати з відгуків користувачів.

Ризики розвитку захворювання на ТБ

Доказові дані щодо ймовірності прогресування від ТБ-інфекції до захворювання на ТБ, в тому числі МЛС-ТБ/Риф-ТБ, у різних групах ризику допоможуть визначити потенційну користь від ПЛТ та розробити відповідні інтервенції у сфері громадського здоров'я. Зокрема, наразі бракує переконливих доказів з індивідуально рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, особливо для представників корінних народів та людей з наступними станами: з діабетом, які зловживають алкоголем, курять тютюн, мають недостатню вагу, з фіброзними ураженнями легень на ОГК, які приймають терапію стероїдами, з ревматологічними захворюваннями, з хронічною хворобою нирок, з онкологічними захворюваннями або COVID-19. Можна дослідити методи безпосереднього вимірювання рівня захворюваності на ТБ, а також вимірювання ризику розвитку захворювання на ТБ, наприклад, використання генотипування для розрізнення реактивації та реінфекції. Також потрібні докази щодо диференційованої шкоди та прийнятності обстеження на ТБ і лікування ТБ в конкретних групах ризику, в тому числі соціально шкідливих наслідків, таких як стигматизація.

Визначення найкращого алгоритму скринінгу та виключення діагнозу захворювання на ТБ

Перед призначенням ПЛТ необхідно провести оперативні та клінічні дослідження для виключення діагнозу захворювання на ТБ. Потрібно оцінити ефективність та можливість застосування алгоритмів, запропонованих у цих настановах. Зокрема, наявні дані щодо дітей та вагітних жінок обмежені. Необхідні якісніші докази для визначення найкращих стратегій відстеження контактів, економії коштів та покращення практичної реалізації (наприклад, використання мобільного ОГК, в тому числі CAD, для людей віком молодше 15 років).

Для всіх груп населення та інструментів необхідні додаткові дослідження для оцінки точності та ефективності повних алгоритмів скринінгу та діагностики, в тому числі симптомного скринінгу, ОГК, СРБ, mWRD та інших інструментів, які використовуються в різних комбінаціях з діагностичною оцінкою для виключення діагнозу ТБ. Дослідження їх ефективності має включати вимірювання впливу на важливі для пацієнта результати лікування, такі як смертність та успішність лікування. Для людей, які живуть з ВІЛ, в середовищах з різним тягарем ТБ, необхідні додаткові дослідження для оцінки точності та прогностичного значення вимірювання рівня СРБ з будь-яким пороговим значенням вище 5 мг/л, для скринінгу на ТБ, коли це аналіз застосовується як окремо, так і в комбінації з іншими скринінговими тестами. Необхідно також більше даних щодо ефективності, економічної ефективності, можливості реалізації та прийнятності, частоти та оптимальної періодичності планового, регулярного скринінгу за допомогою W4SS, СРБ, ОГК та mWRD серед людей, які живуть з ВІЛ. Необхідно також провести додаткові дослідження щодо потенційної корисності скринінгу людей, які живуть з ВІЛ, за допомогою mWRD на інших зразках, окрім мокротиння.

Вдосконалені діагностичні аналізи та ефективність аналізів на ТБІ у групах ризику

Діагностичні тести з кращою ефективністю та прогностичним значенням щодо розвитку захворювання на ТБ мають критично важливе значення. До того ж, необхідно оцінити ефективність аналізів на ТБІ у різних групах ризику, щоб провести оцінку реінфекції та зрозуміти, як найкращим чином використовувати наявні інструменти в кожній групі населення (наприклад, комбіноване або послідовне використання шкірних проб та IGRA). Надана сильна рекомендація проводити цільові дослідження для визначення найбільш точних IGRA.

Хоча ШПТБ зараз рекомендуються для діагностики ТБІ, є прогалини в доказовій базі, такі як специфічність тестів Diaskin і C-TST в групах населення з низьким рівнем поширеності ТБІ через пряме порівняння всіх трьох ШПТБ; бар'єри у впровадженні та доступі для пацієнтів; додаткові дослідження точності в групах підвищеного ризику, таких як діти та підлітки, люди, які живуть з ВІЛ, в'язні та мігранти; епідеміологічний та економічний вплив використання ШПТБ у каскаді діагностики ТБІ і ПЛТ; прогностичне значення для визначення захворювання на ТБ порівняно з наявними аналізами; вартість та економічна ефективність різних ШПТБ за різних сценаріїв; дослідження використання цифрових інструментів для інтерпретації результатів з метою уникнути повторних візитів до медичних працівників.

Варіанти ПЛТ

Пріоритетом залишаються дослідження, які б дозволили знайти коротші схеми ПЛТ з кращою переносимістю, ніж рекомендовані на даний момент. Особливо важливими є дослідження ефективності та несприятливих подій в певних групах ризику (наприклад, серед людей, які вживають наркотики, зловживають алкоголем та людей похилого віку). Існує дуже мало даних про застосування рифапентину у вагітних жінок. Також доцільно було б отримати дані про застосування схеми лікування 1НР у дітей та дорослих, не інфікованих ВІЛ, та у людей з ВІЛ з низьким рівнем CD4, в різних умовах. Було б корисно провести пряме порівняння схем лікування 1НР та 3НР з точки зору безпечності, ефективності та економічності ефективності, результати поточних досліджень будуть отримані в незабаром (137,138). Дослідження фармакокінетики можуть допомогти визначити оптимальну добову дозу рифапентину у дітей та підлітків віком до 13 років, які отримують 1НР, застосування під час вагітності (139), а також взаємодію між схемами лікування із застосуванням рифампіцину та іншими лікарськими засобами, зокрема АРТ у дорослих та дітей. Крім того, в умовах, в яких ТБ є ендемічним, необхідно провести оцінку довготривалості захисту, який забезпечують різні схеми ПЛТ, зокрема ін'єкційні препарати тривалої дії (140,141), у тому числі ефективність повторних курсів ПЛТ і, якщо вони ефективні, оптимальний інтервал між курсами лікування. Було б корисно провести дослідження вподобань різних зацікавлених сторін щодо різних параметрів схем лікування.

Моніторинг несприятливих подій

Необхідно провести проспективні рандомізовані дослідження для визначення додаткової користі рутинного моніторингу рівня печінкових ферментів у порівнянні з лише навчанням та клінічним спостереженням для запобігання тяжким клінічним несприятливим подіям, зі стратифікацією доказів за групами ризику. Програмні дані про результати для матерів і результати вагітності, по можливості, з розбивкою за триместрами експозиції, включаючи постнатальне спостереження за дитиною, можуть доповнити сучасні знання про безпечність різних схем ПЛТ при їх застосуванні під час вагітності.

Збір програмних даних про несприятливі події та результати для матерів та результати вагітності, у тому числі постнатальне спостереження за дитиною, доповнив би сучасні знання про безпечність ПЛТ із застосуванням левофлоксацину під час вагітності та грудного вигодовування.

Медикаментозна резистентність і ПЛТ

Для моніторингу ризику розвитку медикаментозної резистентності до лікарських засобів, які використовуються в ПЛТ, необхідно запровадити програмні системи епіднадзора та проводити клінічні дослідження. Особливу увагу варто приділити схемам лікування, які містять рифаміцини, через брак даних. А також слід вивчити, як високий рівень резистентності поширених штамів ТБ до ізоніазиду та/або рифаміцинів впливає на УППЛТ. Необхідно здійснювати програмний епідгляд та проводити спеціально розроблені дослідження для моніторингу виникнення клінічно значимої резистентності бактерій туберкульозу та іншої бактеріальної флори до фторхінолонів та інших лікарських засобів, які широко застосовуються для ПЛТ.

Прихильність до лікування та завершення повного курсу лікування

Ретельно розроблені дослідження, зокрема РКД, необхідні для визначення ефективності інтервенцій, орієнтованих на конкретну ситуацію і спрямованих на покращення прихильності до лікування та завершення повного курсу лікування. Дослідження повинні охопити конкретні групи ризику, в залежності від ресурсів та інфраструктури системи охорони здоров'я, а також розглянути питання інтеграції ПЛТ у диференційовані моделі надання послуг у зв'язку з ВІЛ. Важливий напрямок - використання цифрових технологій для покращення прихильності до лікування. Необхідні подальші дослідження ефективності самостійного прийому 3-місячної схеми лікування із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щотижня.

Корисними будуть дослідження ефективності інтервенцій, орієнтованих на конкретну ситуацію і спрямованих на покращення прихильності до лікування та завершення повного курсу лікування, таких як самостійний прийом лікарських засобів із застосуванням цифрових технологій та без них з метою забезпечення прихильності до лікування. Потрібні імплементаційні дослідження бар'єрів і сприятливих чинників, характерних для конкретних умов, для ПЛТ МЛС-ТБ/Риф-ТБ, щоб в рамках цих досліджень вивчити ті аспекти, щодо яких часто бракує доказових даних, такі як прийнятність, можливість реалізації, рівний доступ і використання ресурсів.

Економічна ефективність

Необхідно провести дослідження моделей надання послуг з ПЛТ з метою зниження витрат, покращення рівного доступу та оптимізації подальшого спостереження за людьми, які контактували з ТБ та МЛС-ТБ/Риф-ТБ, незалежно від того, приймали вони фторхінолони чи ні, з точки зору тривалості, підходів до моніторингу та частоти візитів. Такі дані можуть допомогти в оптимізації стратегій відстеження побутових контактів та впровадження заходів громадського здоров'я щодо поширених ризиків, які піддаються коригуванню, таких як вживання тютюну, наркотиків та алкоголю.

Профілактичне лікування для осіб, які контактували з МЛС-ТБ/Риф-ТБ

Сильну рекомендацію щодо застосування ПЛТ для профілактики МЛС-ТБ/Риф-ТБ не слід використовувати як обґрунтування для припинення досліджень або створення перешкод етичного характеру для проведення таких досліджень. Щоб оновити рекомендацію щодо ПЛТ для осіб, які контактують з хворими на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, все ще існує потреба провести РКД належної потужності. Дослідження повинні проводитися як серед дорослих, так і дітей, а також серед груп ризику, зокрема людей, які живуть з ВІЛ. Склад, дозування та тривалість схем ПЛТ для профілактики МЛС-ТБ/Риф-ТБ можна ще більше оптимізувати, а також дослідити потенційну роль нових лікарських засобів з хорошими стерилізаційними властивостями. Також слід провести дослідження схем лікування, які не втрачають своєї ефективності за наявності резистентності до фторхінолонів. Ефективність та безпечність ПЛТ для контактних осіб, які контактували з МЛС-ТБ/Риф-ТБ слід оцінювати в умовах оперативного застосування. Подальші докази щодо ризику розвитку захворювання на ТБ у осіб, які контактували з МЛС-ТБ/Риф-ТБ матимуть важливе значення для розуміння корисності ПЛТ.

Важливе значення матимуть схеми ПЛТ для профілактики МЛС-ТБ/Риф-ТБ, тривалість яких коротше 6 місяців, і які мають гарний профіль безпечності для дітей, під час вагітності та за наявності супутніх захворювань або ризику взаємодії лікарських засобів. В таких дослідженнях вагітність не повинна бути абсолютним критерієм виключення.

Крім того, існує потреба в дослідженнях довгострокової ефективності схем ПЛТ для профілактики МЛС-ТБ, особливо в умовах високого ризику повторного контакту з МЛС-ТБ. Потрібно проводити моніторинг ефективності фторхінолонів та інших препаратів ПЛТ у регіонах, де спостерігається високий рівень резистентності штамів ТБ до лікарських засобів, які використовуються в якості ПЛТ. Слід визначити ті схеми лікування, які не втрачають ефективності за наявності фторхінолон-резистентних штамів ТБ, для регіонів з високою резистентністю до фторхінолонів.

Управління програмами

Необхідно проводити подальші епідеміологічні дослідження, щоб визначити тягар ТБ у конкретних географічних регіонах та групах ризику, що стане основою для інтервенцій, адаптованих як до загальнонаціональних так і до локальних умов, в тому числі для інтегрованих підходів на рівні громади. Існує потреба в проведенні імплементаційних досліджень бар'єрів і сприятливих чинників, характерних для конкретних умов, для різних схем ПЛТ; мета цих досліджень – вивчити ті аспекти, щодо яких бракує доказових даних, таких як прийнятність, можливість реалізації, рівний доступ і використання ресурсів. Крім того, потрібно проводити дослідження моделей надання послуг, в тому числі диференційованих (на рівні громади) моделей ПЛТ, щоб покращити управління, в тому числі надання додаткових інтервенцій для курців тютюну та послуг зі зменшення шкоди для людей, які вживають наркотики або зловживають алкоголем, а також для в'язнів. Оперативні дослідження щодо моделей впровадження в домашніх умовах для покращення рівня використання ПЛТ можуть покращити результативність та ефективність інтервенцій. Доказові дані, отримані в майбутньому в рамках досліджень, допоможуть в оптимізації стратегій відстеження контактів, як побутових, так і в будь-яких інших умовах. Необхідно розробити інструменти і провести їх оцінку, щоб полегшити процес моніторингу і оцінки в рамках УППЛТ з метою покращити подальше глобальне управління.

Список літератури

1. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127–35. doi:10.1056/NEJMra1405427.
2. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(8):e453–9. doi:10.1016/S2214-109X(14)70245-1.
3. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152. doi:10.1371/journal.pmed.1002152.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131–8. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a121593.
5. Vynnycky E. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol*. 2000;152(3):247–63. doi:10.1093/aje/152.3.247.
6. Political declaration of the high-level meeting on the fight against tuberculosis. Resolution A/RES/78/5. New York: United Nations; 2023 (https://digitallibrary.un.org/record/4022582/files/A_78_L.4-EN.pdf?ln=en).
7. Uplekar M, Weil D, Lönnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799–801. doi:10.1016/S0140-6736(15)60570-0.
8. Implementing the End TB Strategy: the essentials, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240065093>).
9. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928–52. doi:10.1183/09031936.00214014.
10. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>).
11. TB Knowledge Sharing Platform. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://extranet.who.int/tbknowledge>).
12. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/378535>).
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340255/9789240022676-eng.pdf>).
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for TB infection. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/362936/9789240056084-eng.pdf>).
15. The V-QUIN MDR TRIAL: A randomized controlled trial of six months of daily levofloxacin for the prevention of tuberculosis among household contacts of patients with multi-drug resistant tuberculosis. Camperdown: The Australian New Zealand Clinical Trials Registry; 2016 (<https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=369817>).
16. A phase III cluster randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of preventive therapy in child and adolescent contacts of MDR-TB (TB-CHAMP). Stellenbosch: Stellenbosch University Dept of Paediatrics and Child Health; 2016 (<https://www.isrctn.com/ISRCTN92634082>).

17. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management (WHO/CDS/TB/2018.4). Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>).
18. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf>).
19. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20714. doi:10.7448/IAS.19.1.20714.
20. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf).
21. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; CD000171. doi:10.1002/14651858.CD000171.pub3.
22. Chaisson LH, Saraceni V, Cohn S, Seabrook D, Cavalcante SC, Chaisson RE et al. CD4+ cell count stratification to guide tuberculosis preventive therapy for people living with HIV. *AIDS.* 2020;34(1):139–47. doi:10.1097/QAD.0000000000002398.
23. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9944):682–90. doi:10.1016/S0140-6736(14)60162-8.
24. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808–22. doi:10.1056/NEJMoa1507198.
25. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé JB et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in West African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health.* 2017;5(11):e1080–9. doi:10.1016/S2214-109X(17)30372-8.
26. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf).
27. Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infecti Dis.* 2017;49(3):161–9. doi:10.1080/23744235.2016.1262059.
28. Churchyard G, Cárdenas V, Chihota V, Mngadi K, Sebe M, Brumskine W et al. Annual tuberculosis preventive therapy for persons with HIV infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2021;174(10):1367–76. doi:10.7326/M20-7577.
29. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update (WHO/CDS/TB/2019.1). Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf>).
30. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, Grzemska M, Raviglione M. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J Infect Dis.* 2012;205(suppl 2):S216–27. doi:10.1093/infdis/jis009.
31. Isoniazid tablets, USP. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/008678s028lbl.pdf).
32. RIFADIN® (rifampin capsules USP) and RIFADIN® IV (rifampin for injection USP). Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2010 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050420s073,050627s012lbl.pdf).

33. 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: randomized controlled trial. *BMJ*. 2007;334(7585):136. doi:10.1136/bmj.39000.486400.55.
34. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *N Engl J Med*. 2011;365(1):21–31. doi:10.1056/NEJMoa1011214.
35. Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(3):322–7. doi:10.5588/ijtld.13.0354.
36. Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*. 2011;66(6):496–501. doi:10.1136/thx.2010.156752.
37. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection (WHO/HTM/TB/2015.01). Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf).
38. Appendix to the guidelines on the management of latent tuberculosis infection (WHO/HTM/TB/2015.01). Evidence to decision framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/158915/WHO_HTM_TB_2015.01_eng.pdf).
39. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563–76. doi:10.1183/13993003.01245-2015.
40. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, Coetzee L, Corbett EL, Godfrey-Faussett P et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. *N Engl J Med*. 2014;370(4):301–10. doi:10.1056/NEJMoa1214289.
41. Tuberculosis data. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>).
42. Ntinginya NE. A randomized double blind placebo controlled trial of rifapentine and isoniazid for prevention of tuberculosis in people with diabetes (Report No. NCT04600167). Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2023 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04600167>).
43. Resolution A/RES/73.3. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the fight against tuberculosis. New York: United Nations; 2018 (<https://documents.un.org/access.nsf/get?OpenAgent&DS=A/RES/73/3&Lang=E>).
44. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf).
45. Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV (WHO/CDS/TB/2019.1). Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/publications/item/9789241549998>).
46. Bhargava A, Bhargava M, Meher A, Benedetti A, Velayutham B, Sai Teja G et al. Nutritional supplementation to prevent tuberculosis incidence in household contacts of patients with pulmonary tuberculosis in India (RATIONS): a field-based, open-label, cluster-randomized, controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10402):627–40. doi:10.1016/S0140-6736(23)01231-X.
47. Denholm JT, Matteelli A, Reis A. Latent tuberculous infection: ethical considerations in formulating public health policy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(2):137–40. doi:10.5588/ijtld.14.0543.
48. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07). Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254820/1/9789241512114-eng.pdf>).

49. Resolution WHA61.17. Health of migrants. In: Sixty-first World Health Assembly, Geneva: 19–24 May 2008, Resolutions and decisions; annexes (WHA61/2008/REC/1):23–5. Geneva: World Health Organization; 2008 (apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA62-REC1/WHA62_REC1-en.pdf).
50. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health*. 2001;91(11):1776–82. doi: 10.2105/ajph.91.11.1776.
51. Cranmer LM, Njuguna IN, LaCourse SM, Figueroa J, Gillespie S, Maleche-Obimbo E et al. Brief report: performance of tuberculosis symptom screening among hospitalized ART-naive children with HIV in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2022;91(3):280–4. doi:10.1097/QAI.0000000000003060.
52. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(1):e1000391. doi:10.1371/journal.pmed.1000391.
53. Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO's recommended four-symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018;5(9):e515–23. doi:10.1016/S2352-3018(18)30137-1.
54. Ahmad Khan F, Verkuijl S, Parrish A, Chikwava F, Ntuny R, El-Sadr W et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV: not as great as hoped. *AIDS*. 2014;28(10):1463–72. doi:10.1097/QAD.0000000000000278.
55. Nguyen DTM, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang LY, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(2):211–7. doi:10.5588/ijtld.15.0705.
56. Chest radiography in tuberculosis detection – Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches (WHO/HTM/TB/2016.20). Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252424/9789241511506-eng.pdf>).
57. 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. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2022; 91(3): 280–4. doi:10.1097/QAI.000000000000306.
58. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1646–52. doi:10.1542/peds.2007-3138.
59. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis*. 2015;60(1):12–8. doi:10.1093/cid/ciu748.
60. Mandalakas AM, Hesselting AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*. 2013;68(3):247–55. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200933.
61. 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. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2022(3): CD010890. doi:10.1002/14651858.CD010890.pub2.
62. Assefa Y, Woldeyohannes S, Gelaw YA, Hamada Y, Getahun H. Screening tools to exclude active pulmonary TB in high TB burden countries: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):728–34. doi:10.5588/ijtld.18.0547.
63. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340256/9789240022614-eng.pdf>).

64. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363335/9789240058347-eng.pdf>).
65. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Bibl Tuberc*. 1970;26:28–106. PMID:4903501.
66. Gao L, Li X, Liu J, Wang X, Lu W, Bai L et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1053–61. doi:10.1016/S1473-3099(17)30402-4.
67. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):45–55. doi:10.1016/S1473-3099(11)70210-9.
68. Mahomed H, Hawkrigde 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 ПАР. *PLoS One*. 2011;6(3):e17984. doi:10.1371/journal.pone.0017984.
69. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N et al. Quantitative IFN- γ and IL-2 response associated with latent tuberculosis test discordance in HIV-infected pregnant women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(12):1421–8. doi:10.1164/rccm.201508-1595OC.
70. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WDF, Stevens WS et al. High incidence of latent tuberculosis infection among ПАРn health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):647–53. doi:10.5588/ijtld.14.0759.
71. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRAs in diagnosis of latent tuberculosis infection in a high TB-burden setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539. doi:10.1371/journal.pone.0169539.
72. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P et al. Interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):77–87. doi:10.1164/rccm.201302-0365OC.
73. 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. Abstract 3274. In: Proceedings of the 10th IAS Conference on HIV Science, Mexico City, Mexico, 21–24 July 2019 (<http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/3274>).
74. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG world atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*. 2011;8(3):e1001012. doi:10.1371/journal.pmed.1001012.
75. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement (WHO/HTM/TB/2011.18). Geneva: World Health Organization; 2011 (https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44759/9789241502672_eng.pdf).
76. Use of alternative interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection: WHO policy statement. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/351191/9789240042346-eng.pdf>).
77. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition (WHO/TB/2014.03). Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf).
78. Zunza M, Gray DM, Young T, Cotton M, Zar HJ. Isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-infected children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;CD006418. doi:10.1002/14651858.CD006418.pub3.
79. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999;CD001363. doi:10.1002/14651858.CD001363.

80. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):248. doi:10.7326/M17-0609.
81. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(10):847–50. PMID:10524579.
82. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB- and HIV-prevalence settings – 2015 update (WHO/HTM/TB/2015.15/WHO/HIV/2015.13) Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/174052/9789241508872_eng.pdf).
83. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV. *AIDS.* 2016;30(5):797–801. doi:10.1097/QAD.0000000000000985.
84. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011;365(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa1005136.
85. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS.* 2016;30(10):1607–15. doi:10.1097/QAD.0000000000001098.
86. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2155–66. doi:10.1056/NEJMoa1104875.
87. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
88. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(6):419. doi:10.7326/M14-1019.
89. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini B et al. Pediatric tuberculosis in Italian children: epidemiological and clinical data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):960. doi:10.3390/ijms17060960.
90. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis.* 2007;45(6):715–22. doi:10.1086/520983.
91. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):13–8. PMID:16466031.
92. 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. *New Eng J Med.* 2019;380(11):1001–11. doi:10.1056/NEJMoa1806808.
93. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H et al. Four months of rifampicin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *New Engl J Med.* 2018;379(5):440–53. doi:10.1056/NEJMoa1714283.
94. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J et al. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children. *N Engl J Med.* 2018;379(5):454–63. doi:10.1056/NEJMoa1714284.
95. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):689–97. doi:10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00003.
96. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):445–9. doi:10.1164/rccm.200404-478OC.

97. Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzman K et al. Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(5):570–80. doi:10.1513/AnnalsATS.201704-326OC.
98. Centers for Disease Control and Prevention. Phase I/II dose finding and safety study of rifapentine and isoniazid in HIV-infected and HIV-uninfected children with latent tuberculosis infection (Report No. NCT03730181). Bethesda (MD): Clinical Trials.gov; 2023 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03730181>).
99. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Caylà JA, Martinson NA et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):689. doi:10.7326/M17-1150.
100. Lim RK, Semitala FC, Atuhumuza E, Sabiti L, Namakula-Katende J, Muyindike WR et al. Patient choice improves self-efficacy and intention to complete tuberculosis preventive therapy in a routine HIV program setting in Uganda. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246113. doi:10.1371/journal.pone.0246113.
101. Hussain H, Jaswal M, Farooq S, Safdar N, Madhani F, Noorani S et al. Scale-up of rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention among household contacts in 2 urban centers: an effectiveness assessment. *Clin Infect Dis*. 2023;77(4):638–44. doi:10.1093/cid/ciad245.
102. Dooley KE, Savic R, Gupte A, Marzinke MA, Zhang N, Edward VA et al. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: a phase 1/2 trial. *Lancet HIV*. 2020;7(6):e401–9. doi:10.1016/S2352-3018(20)30032-1.
103. Lin KY, Sun HY, Yang CJ, Lu PL, Lee YT, Lee NY et al. Treatment responses to integrase strand-transfer inhibitor-containing antiretroviral regimens in combination with short-course rifapentine-based regimens for latent tuberculosis infection among people with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2023;78(5):1295–303. doi:10.1093/cid/ciad730.
104. Chaisson LH, Semitala FC, Nangobi F, Steinmetz S, Marquez C, Armstrong DT et al. Viral suppression among adults with HIV receiving routine dolutegravir-based antiretroviral therapy and 3 months weekly isoniazid-rifapentine. *AIDS*. 2023;37(7):1097–101. doi:10.1097/QAD.0000000000003508.
105. Weld E, Salles I, Nonyane A, Sebe M, Beattie T, Mapendere M et al. DOLPHIN TOO: weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in ART naive people with HIV initiating dolutegravir-based ART: a phase 1/2 study. *Lancet HIV*. 2020;7(6):e401–9. doi:10.1016/S2352-3018(20)30032-1.
106. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JAL et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):1079–85. doi:10.1093/jac/dkt483.
107. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T et al. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in HIV-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1322–7. doi:10.1093/cid/civ464.
108. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf>).
109. 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 (Abstract No: 142LB). In: Critical issues in women's health and early treatment of pediatric HIV infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston (MA); 2018 (<http://www.croiconference.org/sessions/randomized-trial-safety-isoniazid-preventive-therapy-during-or-after-pregnancy>).
110. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1333–46. doi:10.1056/NEJMoa1813060.

111. 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. doi:10.1155/2013/195637.
112. 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;71(6):1419–26. doi:10.1093/cid/ciz1024.
113. 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. *Reprod Toxicol.* 2018;80:155. doi:10.1093/cid/ciz1224.
114. Gupta A, Singh P, Aaron L, Montepiedra G, Chipato T, Stranix-Chibanda L et al. Timing of maternal isoniazid preventive therapy on tuberculosis infection among infants exposed to HIV in low-income and middle-income settings: a secondary analysis of the TB APPRISE trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(10):708–17. doi:10.1016/S2352-4642(23)00174-8.
115. Chihota V, Waggie Z, Cardenas V, Martinson N, Yimer G, Garcia-Basteiro AL et al. OA07-638-19. Safety of short-course weekly rifapentine and isoniazid (3HP) for TB preventive treatment during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(10(Suppl_2)):S61–2 (https://theunion.org/sites/default/files/2021-10/UNION2021_Abstracts_High.pdf).
116. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353399/9789240047716-eng.pdf>).
117. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/359147/9789240053519-eng.pdf>).
118. Huang CC, Becerra MC, Calderon R, Contreras C, Galea J, Grandjean L et al. Isoniazid preventive therapy in contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(8):1159–68. doi:10.1164/rccm.201908-1576OC.
119. Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol.* 1999;18(6):392–9. doi:10.1191/096032799678840237.
120. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use – safety report. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(1):127–9; discussion 160–2. doi:10.1097/00006454-199701000-00036.
121. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(1):118–22; discussion 123–6. doi:10.1097/00006454-199701000-00034.
122. 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. *Reprod Toxicol.* 2019;85:65–74. doi:10.1016/j.reprotox.2019.02.002.
123. Levofloxacin. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501002/>).
124. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2018 (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>).
125. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Amsterdam: European Medicines Agency; 2019 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf).

126. Fluoroquinolone antibiotics: must now only be prescribed when other commonly recommended antibiotics are inappropriate. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2024 (<https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-must-now-only-be-prescribed-when-other-commonly-recommended-antibiotics-are-inappropriate>).
127. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*. 2002;109(5):765–71. doi:10.1542/peds.109.5.765.
128. Baker JJ, Nahar R, Petroelje BK, Goswami ND, Lardizabal AA. Fluoroquinolone-resistant latent tuberculosis infection: A literature review and case series of 5 patients treated with linezolid monotherapy. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2023;32:100376. doi:10.1016/j.jctube.2023.100376.
129. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(8):912–8. doi:10.5588/ijtld.13.0028.
130. AIDSinfo. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2024 (<https://aidsinfo.unaids.org/>).
131. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07). Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254820/1/9789241512114-eng.pdf>).
132. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Sañé Schepisi M, Centis R et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *Eur Respir J*. 2015;45(4):1170–3. doi:10.1183/09031936.00216814.
133. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744–51. doi:10.3201/eid1205.050681.
134. Den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065–71. doi:10.5588/ijtld.15.0908.
135. Prevent TB Digital Platform. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/activities/preventing-tb/#app>).
136. Report of the technical consultation on innovative clinical trial designs for evaluating new TB preventive treatments: virtual meeting, 15–17 September 2021. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353393/9789240047150-eng.pdf>).
137. The Aurum Institute NPC. A randomized trial comparing treatment completion of daily rifapentine & isoniazid for one month (1HP) to weekly rifapentine & isoniazid for 3 months (3HP) in persons living with HIV and in HIV-negative household contacts of recently diagnosed tuberculosis patients, The “One To Three” trial (Report No. NCT05118490). Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2024 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05118490>).
138. Університет Джона Гопкінса. Safety and tolerability of ultra-short course rifapentine and isoniazid (1HP) for prevention of tuberculosis in HIV-uninfected individuals (Report No. NCT04703075). Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2024 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04703075>).
139. Mathad JS, Savic R, Britto P, Jayachandran P, Wiesner L, Montepiedra G et al. Pharmacokinetics and safety of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in pregnant women. *Clin Infect Dis*. 2022;74(9):1604–13. doi:10.1093/cid/ciab665.
140. Target product profiles for tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/target-product-profiles-for-tuberculosis-preventive-treatment>).
141. Ammerman NC, Nuermberger EL, Owen A, Rannard SP, Meyers CF, Swindells S. Potential impact of long-acting products on the control of tuberculosis: preclinical advancements and translational tools in preventive treatment. *Clin Infect Dis*. 2022;75(Suppl_4):S510–6. doi:10.1093/cid/ciac672.

Додаток 1. Рекомендації за консолідованими настановами ВООЗ із профілактики туберкульозу (2-ге видання 2024 року та попереднє видання 2020 року)

Основні зміни в поточному другому виданні настанов висвітлено в [текстовому блоці 1](#) після короткого викладу загальної інформації.

Таблиця А1.1. Рекомендації за настановами 2020 року та за поточним оновленням виданням 2024 року

Рекомендації за настановами 2020 року	Рекомендації за поточним оновленням виданням
1.1. Визначення груп населення для тестування на латентну туберкульозну інфекцію (ЛТБІ) і профілактики туберкульозу (ТБ)	1.1. Визначення груп населення для профілактики ТБ
<i>Люди, які живуть із ВІЛ</i>	<i>Люди з ВІЛ</i>
<p>1. Дорослі й підлітки, які живуть із ВІЛ і мають низьку ймовірність захворіти на активну форму ТБ, мають отримувати профілактичне лікування ТБ в межах комплексного пакета послуг для ВІЛ-інфікованих. Лікування також слід проводити людям, які отримують антиретровірусну терапію, вагітним жінкам і тим, хто раніше лікувався від ТБ, незалежно від ступеня імуносупресії і навіть за відсутності можливості пройти тестування на ЛТБІ.</p>	<p>1. Дорослі й підлітки, які живуть із ВІЛ і мають низьку ймовірність захворювання на ТБ за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, мають отримувати профілактичне лікування ТБ в межах комплексного пакета послуг для ВІЛ-інфікованих. Лікування також слід проводити людям, які отримують антиретровірусну терапію, вагітним жінкам і тим, хто раніше лікувався від ТБ, незалежно від ступеня імуносупресії і навіть за відсутності можливості пройти тестування на туберкульозну інфекцію. <i>(Редагування тексту)</i></p>
<p>2. Немовлята віком < 12 місяців, які живуть із ВІЛ, перебувають у контакті з хворим на ТБ і мають низьку ймовірність наявності активної форми ТБ за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, мають отримувати профілактичне лікування ТБ.</p>	<p>2. Немовлята віком < 12 місяців, які живуть із ВІЛ, перебувають у контакті з хворим на ТБ і мають низьку ймовірність бути хворими на ТБ за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, мають отримувати профілактичне лікування ТБ. <i>(Редагування тексту)</i></p>

Рекомендації за настановами 2020 року	Рекомендації за поточним оновленим виданням
<p>3. Дітям віком ≥ 12 місяців, що живуть із ВІЛ, у яких наявність активної форми ТБ вважається малоімовірною за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, слід пропонувати профілактику ТБ в межах комплексного пакета послуг з профілактики й лікування ВІЛ-інфекції, якщо вони проживають у середовищі з високим рівнем передавання ТБ, незалежно від наявності контакту з хворими на ТБ.</p>	<p>3. Дітям віком ≥ 12 місяців, які живуть із ВІЛ у яких наявність ТБ вважається малоімовірною за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, слід пропонувати профілактику ТБ в межах комплексного пакета послуг з профілактики й лікування ВІЛ-інфекції, якщо вони проживають у середовищі з високим рівнем передавання ТБ, незалежно від наявності контакту з хворими на ТБ. <i>(Редагування тексту)</i></p>
<p>4. Усі діти, які живуть із ВІЛ і успішно завершили лікування від ТБ, можуть отримувати профілактичне лікування ТБ.</p>	<p>4. Усі діти, які живуть із ВІЛ і успішно завершили лікування від ТБ, можуть отримувати профілактичне лікування ТБ. (Без змін)</p>
<p>Побутові контакти (незалежно від ВІЛ-статусу)</p>	<p>Побутові контакти хворих на ТБ (незалежно від ВІЛ-статусу)</p>
<p>5. Дітям віком < 5 років, які перебувають у побутовому контакті з особами з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень і в яких за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не виявлено активної форми ТБ, слід призначати профілактичне лікування ТБ навіть за відсутності можливості пройти тестування на ЛТБІ.</p>	<p>5. Дітям віком < 5 років, які перебувають у побутовому контакті з особами з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень і в яких за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не виявлено захворювання на ТБ, слід призначати профілактичне лікування ТБ, навіть за відсутності можливості пройти тестування на туберкульозну інфекцію. <i>(Редагування тексту)</i></p>
<p>6. Діти віком ≥ 5 років, підлітки й дорослі, які перебувають у побутовому контакті з особами з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень і в яких за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не виявлено активної форми ТБ, можуть отримувати профілактичне лікування ТБ.</p>	<p>6. Дітям віком ≥ 5 років, дорослим і підліткам, які перебувають у побутовому контакті з особами з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень і в яких за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не виявлено захворювання на ТБ, можна призначати профілактичне лікування ТБ. <i>(Редагування тексту)</i></p>
<p>7. В окремих випадках можна розглядати профілактичне лікування осіб із групи високого ризику, які перебувають у побутовому контакті з хворими на мультирезистентну форму туберкульозу, на основі індивідуальної оцінки ризику й належного клінічного обґрунтування.</p>	<p>(Замінено на рекомендацію 21 у розділі 1.4. Варіанти профілактичного лікування туберкульозу)</p>
<p>Інші особи з груп ризику</p>	<p>Інші особи з груп ризику</p>
<p>8. Люди, які починають лікування анти-ФНП, отримують діаліз, хворіють на силікоз, готуються до трансплантації органів або кісткового мозку, мають систематично проходити обстеження на ЛТБІ й отримувати відповідне лікування.</p>	<p>7. Люди, які починають лікування фактором некрозу пухлини, отримують діаліз, хворіють на силікоз, готуються до трансплантації органів або кісткового мозку, мають систематично проходити обстеження на ЛТБІ й отримувати відповідне лікування. <i>(Редагування тексту)</i></p>

Рекомендації за настановами 2020 року	Рекомендації за поточним оновленим виданням
<p>9. Можна розглянути систематичне тестування на ЛТБІ та відповідне лікування для ув'язнених, медичних працівників, іммігрантів із країн із високим тягарем ТБ, бездомних і людей, які вживають наркотики.</p>	<p>8. Можна розглянути систематичне тестування на туберкульозну інфекцію і відповідне лікування для ув'язнених, медичних працівників, іммігрантів із країн із високим тягарем ТБ, бездомних людей і людей, які вживають наркотики. <i>(Редагування тексту)</i></p>
<p>10. Систематичне тестування на ЛТБІ та відповідне лікування не рекомендується людям із діабетом, особам, які зловживають алкоголем, курять тютюн, а також людям із дефіцитом маси тіла, якщо тільки вони не належать до інших груп ризику, включених до наведених вище рекомендацій.</p>	<p><i>(Рекомендацію вилучено)</i></p>
1.2. Алгоритми виключення активної форми ТБ	1.2. Скринінг на ТБ і виключення захворювання на ТБ
<p>11. Дорослі й підлітки, які живуть із ВІЛ, мають проходити скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. В осіб, які не повідомляють про жодні симптоми, як-от наявність кашлю, лихоманка, втрата ваги або нічна пітливість, наявність активної форми ТБ вважається малоімовірною. Таким особам слід запропонувати профілактичне лікування, незалежно від того, чи отримують вони антиретровірусну терапію.</p>	<p>10. Дорослі й підлітки, які живуть із ВІЛ, мають проходити скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. В осіб, які не повідомляють про жодні симптоми, як-от наявність кашлю, лихоманка, втрата ваги або нічна пітливість, наявність захворювання на ТБ вважається малоімовірною. Особи, які повідомляють про будь-який із таких симптомів, можуть бути хворими на ТБ і мають пройти обстеження на ТБ та інші захворювання. Їм слід запропонувати профілактичне лікування ТБ, якщо захворювання на ТБ виключено, незалежно від того, чи отримують вони антиретровірусну терапію.</p>
<p>12. Дорослі й підлітки, які живуть із ВІЛ, проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із таких симптомів, як наявність кашлю, лихоманка, втрата ваги або нічна пітливість, можуть мати активну форму ТБ — вони мають пройти обстеження на ТБ та інші захворювання, а також їм слід запропонувати профілактичне лікування, якщо активну форму ТБ виключено.</p>	<p><i>(Рекомендації 11 і 12 за настановами ВООЗ із профілактики ТБ 2020 року було об'єднано, щоб інтегрувати проведення скринінгу та профілактики ТБ в одній рекомендації)</i></p>
<p>13. Рентгенографію органів грудної клітки можна запропонувати людям, які живуть із ВІЛ і отримують АРТ, а профілактичне лікування — тим, у кого за результатами рентгенографії не виявлено відхилень.</p>	<p>11. У дорослих і підлітків, які живуть із ВІЛ, для скринінгу на ТБ можна використовувати рентгенографію органів грудної клітки. <i>(Рекомендацію 13 із настанов 2020 року було оновлено відповідно до рекомендації з настанов ВООЗ зі скринінгу ТБ 2021 року)</i></p>
	<p>12. У дорослих і підлітків, які живуть із ВІЛ, для скринінгу на ТБ можна використовувати С-реактивний білок із пороговим значенням > 5 мг/л. <i>(Рекомендацію додано за настановами ВООЗ зі скринінгу на ТБ 2021 року)</i></p>

13. У дорослих і підлітків, які живуть із ВІЛ, для скринінгу на ТБ можна використовувати рекомендовані ВООЗ швидкі молекулярні діагностичні тести. *(Рекомендацію додано за настановами ВООЗ зі скринінгу на ТБ 2021 року)*

Рекомендації за настановами 2020 року

14. Немовлят і дітей, які живуть із ВІЛ і погано набирають вагу, мають лихоманку або кашель, або мають в анамнезі контакт із людиною, хворою на ТБ, слід обстежити на ТБ та інші захворювання, що спричиняють такі симптоми. Якщо захворювання на ТБ виключено після відповідного клінічного обстеження або відповідно до національних настанов, таким дітям слід запропонувати профілактичне лікування ТБ, незалежно від їхнього віку.

15. Відсутність симптомів ТБ і відсутність відхилень за результатами рентгенографії дають змогу виключити активну форму ТБ у ВІЛ-негативних побутових контактів віком ≥ 5 років та інших груп ризику перед початком профілактичного лікування.

Рекомендації за поточним оновленим виданням

9. Немовлят і дітей, які живуть із ВІЛ і погано набирають вагу, мають лихоманку або кашель, або мають в анамнезі контакт із людиною, хворою на ТБ, слід обстежити на ТБ та інші захворювання, що спричиняють такі симптоми. Якщо захворювання на ТБ виключено після відповідного клінічного обстеження або відповідно до національних настанов, таким дітям слід запропонувати профілактичне лікування ТБ, незалежно від їхнього віку. (Без змін)

14. Відсутність симптомів ТБ і відсутність відхилень за результатами рентгенографії дають змогу виключити захворювання на ТБ перед початком профілактичного лікування у ВІЛ-негативних побутових контактів віком ≥ 5 років та інших груп ризику. *(Редагування тексту)*

15. Серед осіб віком ≥ 15 років у групах населення, яким рекомендовано проводити скринінг на ТБ, систематичний скринінг на ТБ можна проводити за допомогою скринінгу симптомів, рентгенографії органів грудної клітки або швидких молекулярних діагностичних тестів, рекомендованих ВООЗ, застосовуючи ці підходи окремо або в поєднанні. *(Рекомендацію додано за настановами ВООЗ зі скринінгу на ТБ 2021 року)*

16. Серед осіб віком < 15 років, які безпосередньо контактують із хворим на ТБ, слід проводити систематичний скринінг на ТБ за допомогою скринінгу будь-якого із таких симптомів, як кашель, лихоманка або недостатній набір ваги; або рентгенографії органів грудної клітки; або обох цих способів. *(Рекомендацію додано за настановами ВООЗ зі скринінгу на ТБ 2021 року)*

1.3. Тестування на ЛТБІ

16. Для тестування на ЛТБІ можна використовувати шкірний туберкуліновий тест (ШТТ) або тест вивільнення гамма-інтерферону (Interferon-Gamma Release Assay, IGRA).

1.3. Тестування на туберкульозну інфекцію (ТБІ)

17. Для тестування на ТБІ можна використовувати шкірний туберкуліновий тест (ШТТ) або тест вивільнення γ -інтерферону (IGRA) *(Редагування тексту)*

18. Для тестування на ТБІ можна використовувати шкірні тести на основі антигенів мікобактерії туберкульозу (ШТТБ). *(Рекомендацію додано з настанов ВООЗ щодо тестування на ТБ 2022 року)*

Рекомендації за настановами 2020 року**1.4. Варіанти профілактичного лікування туберкульозу**

17. Рекомендуються такі варіанти лікування ЛТБІ незалежно від ВІЛ-статусу: 6 або 9 місяців щоденного приймання ізоніазиду; 3-місячна схема щотижневого приймання рифапентину плюс ізоніазид; 3-місячна схема щоденного приймання ізоніазиду плюс рифампіцин. Як альтернативу можна запропонувати 1-місячну схему щоденного приймання рифапентину плюс ізоніазид або 4-місячну схему щоденного приймання тільки рифампіцину.

18. У регіонах із високим рівнем передавання ТБ дорослі й підлітки, які живуть із ВІЛ і мають невідомий або позитивний результат тесту на ЛТБІ та низьку ймовірність активної форми ТБ, мають отримувати щонайменше 36 місяців щоденної профілактичної терапії ізоніазидом (ПТІ). Щоденну ПТІ протягом 36 місяців слід призначати незалежно від того, чи приймає особа АРТ, ступеня імуносупресії, історії попереднього лікування ТБ та вагітності в умовах, що вважаються умовами з високим рівнем передавання ТБ за визначенням національних органів влади.

*(Заміна рекомендації № 7 за настановами ВООЗ із профілактики ТБ 2020 року в попередньому розділі 1.1. **Визначення груп населення для тестування на ЛТБІ і профілактики ТБ**)*

Рекомендації за поточним оновленим виданням**1.4. Варіанти профілактичного лікування туберкульозу****Профілактичне лікування ТБ ізоніазидом або рифампіцинами**

19. Незалежно від ВІЛ-статусу рекомендуються такі варіанти профілактичного лікування ТБ: 6 або 9 місяців щоденного приймання ізоніазиду; 3-місячна схема щотижневого приймання рифапентину плюс ізоніазид; 3-місячна схема щоденного приймання ізоніазиду плюс рифампіцин.

20. Незалежно від ВІЛ-статусу можна використовувати такі альтернативні варіанти профілактичного лікування ТБ: 1-місячну схему щоденного приймання рифапентину плюс ізоніазид або 4 місяці щоденного приймання рифампіцину.

(У другому виданні рекомендацію № 17 за настановами ВООЗ із профілактики ТБ 2020 року було розділено на дві частини: рекомендацію № 19 щодо схем, які рекомендуються настійно, і рекомендацію № 20 щодо альтернативних варіантів схем, які рекомендуються умовно.)

(Рекомендацію вилучено)

Профілактичне лікування ТБ левофлоксацином

21. Для профілактичного лікування ТБ в осіб, які контактують із хворими на туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або стійкістю до рифампіцину, слід застосовувати щоденне приймання левофлоксацину протягом 6 місяців.

Додаток 2. Методи та групи експертів

Консолідовані настанови ВООЗ із профілактики туберкульозу (друге видання)

A2.1 Сфера застосування та цілі

Консолідовані настанови ВООЗ із профілактики туберкульозу містять рекомендації щодо чотирьох етапів каскаду профілактичної допомоги, а саме: виявлення груп ризику, скринінг на ТБ і виключення ТБ, тестування на ТБІ, а також вибір і призначення схеми профілактики ТБ. Друге видання настанов із профілактики ТБ охоплює ті самі етапи.

З часу попереднього оновлення настанов із профілактики ТБ у 2020 році (1) відбулися зміни, які впливають на політику профілактики ТБ. Зміни охоплюють перегляд настанов ВООЗ щодо скринінгу на ТБ та нові методи тестування на ТБІ (2,3). Крім того, до 2023 року було завершено два знакові дослідження у сфері профілактики ТБ для осіб, що контактують із хворими на мультирезистентну форму ТБ (4,5). З огляду на цю нову інформацію і постійний попит із боку держав-членів ЄС на рекомендації щодо захисту людей, які мають ризик захворіти на ТБ, було підготовлено друге видання настанов із профілактики ТБ з урахуванням нових даних. Цілі другого видання:

- проаналізувати нові дані щодо профілактики ТБ у випадку мультирезистентної форми ТБ та переглянути відповідні рекомендації;
- узгодити рекомендації настанови щодо виключення ТБ та тестування на ТБІ з рекомендаціями ВООЗ щодо скринінгу й діагностики, які було переглянуто з 2020 року;
- доповнити операційні настанови більш практичною інформацією щодо графіків дозування, сприяння дотриманню вказівок щодо лікування та мінімізації токсичності поточних схем лікування.

Мета переглянутих настанов — сприяти більш ефективному глобальному розширенню профілактики ТБ та зробити внесок у подолання глобальної епідемії ТБ. Завдяки оновленим настановам користувачі зможуть обрати підхід до лікування й профілактики, що найкраще підходить для всіх цільових груп у кожному конкретному контексті. Вони також забезпечують надійну основу для розробки або оновлення національних настанов із профілактики ТБ, що спираються на епідеміологію ТБ й систему надання медичної допомоги в кожній країні. Крім того, настанови відповідають на запит держав-членів ЄС щодо комплексних керівних і операційних настанов для програмного керування профілактикою ТБ. Настави публікуються з оновленим практичним посібником, що містить додаткову практичну інформацію для впровадження.

A2.2 Методи, використані для розробки настанов

За процедурою, рекомендованою Комітетом із перегляду настанов (6), було створено три експертні групи: Координаційну групу з підготовки настанов (Guideline Steering Group), до складу якої ввійшли співробітники ВООЗ; Групу з розробки настанов (Guideline Development Group), до складу якої ввійшли зовнішні експерти з відповідної тематики, керівники національних програм боротьби з ТБ, інші виконавці, науковці, дослідники, представники пацієнтів і громадянського суспільства на чолі з фахівцем із методології розробки настанов; Групу зовнішніх експертів (External Review Group), до складу якої ввійшли рецензенти.

Координаційна група ВООЗ з підготовки настанов підготувала базовий документ із докладним описом запитання за формулою PICO, за допомогою якого визначається основна доказова рекомендація, яку слід оновити; у документі вказано, огляд яких досліджень і доказів слід провести; викладено проєкт змін до формулювань наявних рекомендацій і супровідних зауважень для підвищення точності й упровадження настанов. Документ також містить склад експертних комісій. Аналітичний документ було подано на розгляд Комітету з перегляду настанов і затверджено у травні 2023 року. Інформацію про членів Групи з розробки настанов було розміщено на загальнодоступному вебсайті в листопаді 2023 року (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/biographies_gdg_tpt_2023.pdf?sfvrsn=95176f7e_3).

Засідання Групи з розробки настанов було проведено у формі 3-годинних онлайн-вебінарів 4–6 грудня 2023 року, а у вересні, жовтні й листопаді 2023 року відбулися три віртуальні підготовчі засідання Групи з розробки настанов для обговорення процедур, яких слід дотримуватися, і перегляду попередніх даних. У межах підготовки запитання за процедурою PICO фахівець із методології розробки настанов підготував таблиці з узагальненими фактичними даними за допомогою підходу GRADE і надіслав їх членам групи до початку вебінарів. Засідання проходили під головуванням технічного експерта, а фахівець із методології розробки настанов організував обговорення для досягнення консенсусу, який визначався як одностайність або згода більшості. Члени Групи з розробки настанов заздалегідь домовилися: якщо щодо рекомендації не буде досягнуто одностайного рішення, буде проведено голосування, а для ухвалення рекомендації потрібно щонайменше 60% голосів членів, які беруть участь у голосуванні. Якщо кількість голосів сягала цього порогу, але була меншою ніж 70%, рекомендація вважалася умовною. Група з розробки настанов переглянула оцінки ефективності й судження щодо якості доказів під час онлайн-обговорень. Таблиці за схемою «доказ — рішення», розроблені а основі підходу GRADE, було використано для обговорення користі й шкоди, якості доказів, вартості, здійсненності, прийнятності, справедливості, цінностей і переваг. За цими чинниками було визначено спрямованість і рівень (нагальна чи умовна) рекомендації. Для документування ухвалених рішень використовувалося програмне забезпечення GRADEpro (7).

A2.3 Аналіз і запитання за процедурою PICO

Рекомендації за консолідованими настановами ВООЗ із профілактики туберкульозу (друге видання) структуровано на основі 10 запитань за процедурою PICO (таблиця A2.1).

Таблиця A2.1. Запитання PICO до консолідованих настанов ВООЗ із профілактики туберкульозу (друге видання)

PICO 1. Якими є поширеність ТБІ, ризик прогресування до захворювання на ТБ і кумулятивна захворюваність на ТБ серед побутових контактів без ВІЛ у різних вікових групах у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

PICO 2. Якою є точність симптоматичного скринінгу ВООЗ для виключення захворювання на ТБ у людей із ВІЛ, які отримують АРТ?

PICO 3. Якою є точність симптоматичного скринінгу та (або) рентгену грудної клітки для виключення захворювання на ТБ у контактних осіб хворих із ТБ легень без ВІЛ у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

PICO 4. Чи можна використовувати IGRA як альтернативу ШТТ для виявлення осіб із найбільшим ризиком прогресування від ТБІ до ТБ у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

PICO 5. Чи слід пропонувати 3-місячну схему щоденного приймання рифампіцину й ізоніазиду (3RH) для профілактичного лікування дітей і підлітків віком до 15 років як альтернативу монотерапії ізоніазидом протягом 6 або 9 місяців у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

PICO 6. Чи безпечно запобігає захворюванню на ТБ 4-місячна схема щоденного приймання рифампіцину в людей різного віку, які мають ризик захворіти на ТБ, порівняно з іншими рекомендованими схемами профілактики ТБ?

PICO 7. Чи безпечно запобігає захворюванню на ТБ 1-місячний курс щоденного приймання рифапентину з ізоніазидом у людей різного віку, які мають ризик захворіти на

ТБ, порівняно з іншими рекомендованими схемами профілактики ТБ?

PICO 8. Чи слід пропонувати 3-місячну схему щотижневого приймання рифапентину й ізоніазиду як альтернативу монотерапії ізоніазидом для лікування ТБІ в країнах із високим рівнем

захворюваності на ТБ?

PICO 9. Чи є профілактичне лікування ТБ ізоніазидом у вагітних і породіль настільки ж безпечним, як і інші схеми профілактичного лікування?

PICO 10. Чи слід рекомендувати 6-місячну схему приймання левофлоксацину, іншу схему лікування або не проводити профілактику ТБ особам, які контактують із хворими на

мультирезистентну / стійку до рифампіцину форму ТБ?

Докази, отримані для другого видання настанов із профілактики ТБ, були передусім покликані дати відповідь на запитання PICO 10 (таблиця A2.2). Відповіді на це запитання мали бути використані для оновлення початкової умовної рекомендації щодо профілактики мультирезистентної форми ТБ, яка ґрунтувалася на дуже низькій достовірності оцінок ефективності, а саме: «В окремих випадках можна розглядати профілактичне лікування осіб із групи високого ризику, які перебувають у побутовому контакті з хворими на мультирезистентну форму туберкульозу, на основі індивідуальної оцінки ризику й належного клінічного обґрунтування».

Таблиця A2.2. Запитання PICO щодо профілактичного лікування ТБ для осіб, які контактують із хворими на мультирезистентну / стійку до рифампіцину форму ТБ: Чи має профілактичне лікування туберкульозу левофлоксацином кращі результати в осіб, які контактують із хворими на мультирезистентну або стійку до рифампіцину форму туберкульозу, порівняно з іншими схемами лікування або відсутністю лікування?

P Побутові й інші контакти хворого на мультирезистентну / стійку до рифампіцину форму ТБ
Підгрупи: вікові групи (діти, підлітки, дорослі); люди, які живуть із ВІЛ

6-місячна схема щоденного приймання левофлоксацину

C Інші рекомендовані схеми профілактичного лікування ТБ: ізоніазид щодня протягом 6, 9 або 36 місяців; 3-місячна схема щотижневого приймання ізоніазиду плюс рифапентин; 1-місячна схема щоденного приймання ізоніазиду плюс рифапентин; 3-місячна схема щоденного приймання

ізоніазиду плюс рифампіцин; 4-місячна схема приймання рифампіцину; етіонамід/протіонамід; інші протитуберкульозні препарати; без ТВУ (плацебо)

O Захворюваність на ТБ, смертність (від ТБ, через будь-які причини), несприятливі події, завершення лікування, поява додаткової резистентності до фторхінолонів у штамів ТБ, поява додаткової резистентності до фторхінолонів у мікробіомі, відмінному від ТБ (наприклад, у кишковій флорі)

Після того як запитання PICO було доопрацьоване Групою з розробки настанов, усім членам було надіслано список релевантних потенційних результатів для оцінки значущості кожного результату за шкалою від 1 до 9 балів: 1–3: «не важливо»; 4–6: «важливо»; 7–9: «критично важливо». Середнє значення в балах для кожного результату було використано для визначення пріоритетності результатів для узагальнення доказів і обговорення на засіданнях Групи з розробки настанов. Усі результати були оцінені Групою з розробки настанов як «критично важливі» або «важливі» (див. також таблиці GRADE у [додатках 3 і 4](#)).

Більшість доказів, проаналізованих для основних результатів за цим запитанням PICO, було отримано з двох рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень застосування левофлоксацину порівняно з відсутністю лікування (4,5). Також було проведено пошук інших опублікованих досліджень, які можна було б узяти за основу для рекомендацій. Крім того, було проведено опитування учасників національних протитуберкульозних програм і людей, які контактують із хворими на мультирезистентну форму ТБ, щодо різних аспектів

упровадження (наприклад, прийнятності, доцільності, впливу на забезпечення справедливості).

На додаток до аналізу доказів, що стосуються запитання PICO, попередні рекомендації були переглянуті щодо чіткості формулювань, застосовності в різних умовах і узгодженості з іншими настановами ВООЗ. Було збережено структуру, яка використовувалася в першому виданні настанов 2020 року, а саме каскад програмного керування перебігом профілактики ТБ. Це ідентифікація груп ризику (дорослі й діти, які живуть із ВІЛ, дорослі й діти, які контактують із хворими на ТБ, та інші групи ризику); виключення захворювання на ТБ; тестування на ТБ; забезпечення лікування (включно з керуванням несприятливими подіями та забезпеченням дотримання режиму лікування), моніторинг і оцінка. Після тексту рекомендації подано загальний огляд доказів (обґрунтування), обговорення їх доцільності та міркувань щодо впровадження, ключових підгруп, моніторингу, оцінки й прогалин у дослідженнях. Рекомендації, які залишалися актуальними, були збережені з незначними змінами або без них (див. [додаток 1](#), вище). Дві рекомендації, визнані Групою з розробки настанов застарілими, було вилучено. Відповідні рекомендації з двох настанов ВООЗ зведеної серії, видані у 2021 та 2022 роках, було включено до цього другого видання настанов. (Методи, використані в попередніх настановах, наведено у відповідних документах і додатках (1–3,8).)

Настанови й супровідні документи були розглянуті та схвалені всіма членами Групи з розробки настанов. Зауваження Групи зовнішніх експертів було оцінено Координаційною групою ВООЗ із розробки настанов і включено в настанови. Остаточне затвердження настанов Комітетом із перегляду настанов було отримано 28 травня 2024 року.

A2.4 Достовірність оцінок ефективності й рівня рекомендацій

Достовірність оцінок ефективності (або якості доказів) і рівень рекомендацій оцінювали за допомогою методу GRADE (9). Достовірність доказів визначали як ступінь упевненості в тому, що очікуваний вплив (бажаного або небажаного) близький до фактичного впливу потрібного типу. Корисність оцінки ефективності залежить від ступеня впевненості в цій оцінці: що вища достовірність доказів, то більша ймовірність того, що можна сформулювати нагальну рекомендацію. Розробка настанов ВООЗ ґрунтується на конкретних критеріях оцінки характеристик дослідження, таких як внутрішня похибка дослідження (методологічна достовірність), узгодженість, точність, використання першоджерел або упередженість публікацій. Більшість доказів, проаналізованих Групою з розробки настанов у грудні 2023 року, були отримані з двох РҚД, визнаних такими, що мають високий рівень доказовості для п'яти з восьми результатів, а також помірний, низький або дуже низький рівень доказовості для одного результату кожен (див. [додатки 3 і 4](#)). Оцінку ризику упередженості було проведено фахівцем із методології розробки настанов.

Рівень рекомендації відображає ступінь впевненості Групи з розробки настанов у тому, що бажаний вплив переважає небажаний. До бажаного впливу належать сприятливі наслідки для здоров'я (наприклад, профілактика й рання діагностика ТБ, зниження пов'язаної з ТБ захворюваності та смертності), зменшення тягаря ТБ та більша економія коштів. До небажаного впливу належать шкода, більший тягар і більші витрати. «Тягар» стосується дотримання рекомендацій (офіційних або неофіційних) програмами, пацієнтами й особами, які здійснюють догляд. Це, наприклад, частіші тести та приймання додаткових ліків.

Достовірність оцінок ефективності (якість доказів) було класифіковано за чотирма рівнями:

- *Високий*: Група з розробки настанов глибоко переконана, що фактичний вплив близький до оцінки впливу.
- *Помірний*: Група з розробки настанов помірно впевнена, що фактичний вплив, імовірно, близький до оцінки впливу, однак він може суттєво відрізнятись.
- *Низький*: упевненість Групи з розробки настанов в оцінці впливу обмежена: фактичний вплив може суттєво відрізнятись.
- *Дуже низький*: упевненість Групи з розробки настанов в оцінці впливу дуже низька: фактичний вплив може суттєво відрізнятись.

Рекомендації бувають нагальними або умовними.

Нагальна рекомендація — це рекомендація, щодо якої Група з розробки настанов впевнена, що бажаний вплив від її дотримання переважає небажані наслідки. Рекомендація може бути як на користь, так і проти інтервенції.

Умовна рекомендація — це рекомендація, щодо якої Група з розробки настанов дійшла висновку, що бажаний вплив від її дотримання, імовірно, переважатиме небажаний вплив; однак Група з розробки настанов не була впевнена в такому співвідношенні. Причинами невпевненості були: відсутність високоякісних доказів (мало даних, що підтверджують рівень рекомендації); неточна оцінка користі або шкоди (нові докази можуть змінити співвідношення ризику й користі); невизначеність або мінливість оцінки результатів для різних осіб (рекомендація застосовна лише до певної групи, популяції або умов); і невеликі переваги або переваги, що можуть не виправдовувати витрат (включно з витратами на впровадження рекомендації).

Рівень рекомендації визначається балансом між бажаним і небажаним впливом, цінностями й уподобаннями, використанням ресурсів, міркуваннями справедливості, прийнятністю і можливістю реалізації інтервенції. Рівень рекомендації має конкретні наслідки для осіб, яких стосуються ці настанови (таблиця A2.3).

Таблиця A2.3. Сприйняття рівня рекомендації різними стейкхолдерами

Ситуація з погляду	Нагальна рекомендація	Умовна рекомендація
Пацієнтів	Більшість людей у цій ситуації погодяться на рекомендований спосіб дій, і лише невелика частина не погодяться. Пацієнти навряд чи потребують допомоги в ухваленні рішень, що відповідають їхнім цінностям і вподобанням.	Більшість людей у цій ситуації погодилися б на запропонований спосіб дій, однак багато хто б не погодився.
Лікарів	Більшість людей мають отримати інтервенцію. Дотримання цієї рекомендації відповідно до настанов можна використовувати як критерій якості або показник ефективності.	Визнати, що для різних пацієнтів будуть доречними різні варіанти і що пацієнтам слід допомогти в ухваленні рішення щодо лікування, яке відповідатиме їхнім цінностям і вподобанням. Можна скористатися допоміжними засобами.
Регуляторні органи	У більшості ситуацій рекомендація може бути впроваджена як правило.	Формування політики вимагатиме ґрунтовних обговорень і залучення різних стейкхолдерів.

A2.5 Публікація, упровадження, оцінка та втрата чинності

Ці настанови було підготовлено відповідно до вимог Комітету з перегляду настанов. Вони публікуються для безкоштовного завантаження в інституційному репозиторії ВООЗ для спільного використання інформації (10) і на платформі ВООЗ з інформацією про ТБ (11) як частина модульної серії консолідованих настанов ВООЗ щодо ТБ. Документи також будуть широко представлені на міжнародних і регіональних конференціях та зустрічах керівників програм у всіх регіонах. Вони супроводжуються інструкцією, що містить практичну інформацію для забезпечення програмної реалізації переглянутих рекомендацій (12).

Національні програми отримують підтримку ВООЗ та технічних і фінансових партнерів у підготовці національних планів програмного керування профілактикою ТБ, включно з визначенням пріоритетності груп підвищеного ризику відповідно до місцевої епідеміології і особливостей системи охорони здоров'я. Виконавці мають створити сприятливе політичне й програмне середовище, включно з політикою на національному та місцеву рівнях і стандартними операційними процедурами, що сприятимуть виконанню рекомендацій, викладених у цих

настановах. Це, зокрема, стосується сприяння загальному охопленню послугами охорони здоров'я та державного фінансування профілактики ТБ. Крім того, потрібно виділяти спеціальні ресурси, зокрема для розвитку персоналу й надання послуг у громаді. Важливе значення має навчання медичного персоналу та студентів у критично важливих сферах, як-от ідентифікація груп ризику, проведення тестування на ТБІ, вибір варіанта профілактики ТБ, консультування та лікування побічних реакцій на ліки. Національні програми мають забезпечити конструктивну взаємодію з ураженими групами населення, їхніми спільнотами, приватним сектором, іншими відповідними програмами охорони здоров'я та міністерствами як на етапі планування, так і на етапі реалізації інтервенцій. Цей процес має сприяти узгодженню з іншими настановами щодо відповідних факторів ризику ТБ, таких як діабет, недоїдання й тютюнопаління, а також доступу до комплексної допомоги для людей із такими супутніми ризиками.

Виконання цих рекомендацій ВООЗ відстежуватиметься під час щорічного збирання даних для глобального моніторингу даних щодо туберкульозу ВООЗ (13). ВООЗ оновлюватиме настанови через 5 років після їх публікації або раніше, якщо з'являться нові докази, які вимагатимуть їх перегляду.

A2.6 Склад Групи з розробки настанов і Групи зовнішніх експертів⁶

Указані нижче експерти ввійшли до складу Групи з розробки настанов та Групи зовнішніх експертів для підготовки другого видання настанов із профілактики ТБ (таблиці A2.4 і A2.5).

Таблиця A2.4. Група з розробки настанов (2023–2024 рр.)

Ім'я та прізвище	Стать	Сфера компетенції	Регіон ВООЗ
Менонлі Аджобімей	Ж	Національна програма боротьби з ТБ; дослідження	Африканський
Роландо Седільйос	Ч	Досвід у тематиці та клінічний досвід	Америка
Ана Чобану	Ж	Досвід у тематиці	Європейський
Александр Кей	Ч	Педіатрія; дослідження	Африканський
Наіра Хачатрян	Ж	Національна програма боротьби з ТБ	Європейський
Амір Хан	Ч	Приватний сектор; громадянське суспільство	Східне Середземномор'я
Сенія Розалес Клінц	Ж	Епідеміологія	Європейський
Блессіна Кумар	Ж	Гендер, рівність і права	Південно-Східна Азія
Наталія Литвиненко	Ж	Національна програма боротьби з ТБ	Європейський
Насехі Махшид	Ж	Національна програма боротьби з ТБ	Східне Середземномор'я
Шарисса Мальбасіяс	Ж	Національна програма боротьби з ТБ	Західна частина Тихого океану
Альберто Маттеллі	Ч	Досвід у тематиці та клінічний досвід	Європейський
Норберт Нджека (голова)	Ч	Національна програма боротьби з ТБ	Африканський
Ніколь Салазар-Остін	Ж	Педіатрія; дослідження	Америка
Сьюзан Свінделлс	Ж	Дослідження й випробування	Америка
Ставія Тур'ягабве	Ж	Національна програма боротьби з ТБ	Африканський
Паран Вінарні	Ж	Гендер, рівність і права	Південно-Східна Азія
Лоуренс Мбуагбау	Ч	Фахівець із методології розробки настанов	Америка

⁶ Інформацію про належність до організацій і країни проживання експертів наведено в розділі «Подяки» в основному тексті.

Таблиця А2.5. Група зовнішніх експертів (2023–2024 рр.)

Ім'я та прізвище	Стать	Сфера компетенції	Регіон ВООЗ
Гелен Айлес	Ж	Дослідження й випробування	Європейський
Анураг Бхаргава	Ч	Дослідження й випробування	Південно-Східна Азія
Гевін Черч'ярд	Ч	Дослідження й випробування	Африканський
Марі Діаз	Ж	Національна програма боротьби з ТБ	Західна частина Тихого океану
Ракель Дуарте	Ж	Досвід у тематиці та клінічний досвід	Європейський
Аміта Гупта	Ж	Дослідження й випробування	Америка
Ентоні Д. Гарріс	Ч	Досвід у тематиці	Європейський
Ніно Ломтадзе	Ж	Досвід у тематиці	Європейський
Ліндіве Мвусі	Ж	Національна програма боротьби з ТБ	Африканський
Руслан Малюта	Ч	Педіатрія	Америка
Джованні Б. Мільйорі	Ч	Досвід у тематиці	Європейський
Анастасія Самойлова	Ж	Національна програма боротьби з ТБ	Європейський
Альона Скрагіна	Ж	Національна програма боротьби з ТБ	Європейський
Керрі Тюдор	Ж	Досвід у тематиці	Америка
Валентина Вільц	Ж	Національна програма боротьби з ТБ	Європейський

А2.7 Заява про економічні інтереси та врегулювання потенційних конфліктів

У 2023 році члени Групи з розробки настанов і Групи зовнішніх експертів, які працювали над другим виданням настанов із профілактики ТБ, заповнили форму заяви про економічні інтереси ВООЗ. Усі заяви було проаналізовано Координаційною групою ВООЗ із розробки настанов щодо наявності будь-якого фінансового конфлікту інтересів, який міг би стати підставою для виключення з членства або відсторонення участі в певних обговореннях Групи з розробки настанов. Заповнені форми було узагальнено й представлено всім членам Групи з розробки настанов у перший день засідання, після чого членів попросили оновити свої заяви. Інтелектуальний конфлікт інтересів не розглядався як мотив для виключення з Групи з розробки настанов, оскільки важливим критерієм відбору вважався досвід роботи з певної теми, а різноманітність і представництво в Групі було достатньо широким, щоб збалансувати інтелектуальні інтереси окремих членів.

Група з розробки настанов

Указані нижче члени Групи з розробки настанов повідомили про відсутність інтересів, які могли б суперечити цілям настанов: Менонлі Аджобімей, Ана Чобану, Наіра Хачатарян, Амір Хан, Блессіна Кумар, Наталія Литвиненко, Шарисса Мальбасіяс, Насехі Махшид, Альберто Маттеллі, Норберт Нджека (голова), Ставія Тур'ягабве, Паран Вінамі.

Указані нижче члени Групи з розробки настанов повідомили про наявність інтересів, що, як було вирішено, не суперечать цілям зустрічі:

Роландо Седільйос повідомив про оплату консультацій на суму 3000 дол. США від Панамериканської організації охорони здоров'я у 2022 році.

Александр Кей повідомив про поточне постачання картриджів Xpert MTB/RIF за зниженою ціною Дитячому фонду Бейлора в Есватіні від компанії Serheid на суму близько 2000 дол. США. Він також повідомив про поточне фінансування Медичного коледжу Бейлора від Центрів із контролю та профілактики захворювань США на суму близько 5 млн дол. США для проведення дослідження щодо забезпечення дотримання вимог у межах профілактики ТБ (схеми ЗНР і 6Н).

Сенія Розалес Клінц повідомила про працевлаштування в Європейському центрі з профілактики та контролю захворювань.

Ніколь Салазар-Остін повідомила про фінансову підтримку дослідницької діяльності, еквівалентну 75% її зарплати, від Національного інституту охорони здоров'я США у 2019–2023 роках, яка не була пов'язана з лікуванням або профілактикою медикаментозно-стійкого туберкульозу; а також про консультації для Глобального інституту туберкульозу Ратгерського університету у 2022 році (вартістю 5000 дол. США) для проєкту СНІП-ТБ.

Сьюзан Свінделлс повідомила про поточну фінансову підтримку на відрядження в розмірі близько 2000 дол. США від Національного інституту охорони здоров'я США та фінансову підтримку дослідницької діяльності до 2022 року (близько 40 000 дол. США на заробітну плату та 4000 дол. США на відрядження) у межах виконання функцій голови протоколу дослідження BRIEF-TB (1HP) і членства в Групі експертів Національного інституту охорони здоров'я США з розробки настанов з антиретровірусного лікування для дорослих і підлітків (секція з ТБ). Вона також повідомила про фінансову підтримку дослідницької діяльності від компанії ViiV Healthcare до 2022 року (10 000 дол. США на заробітну плату).

Лоуренс Мбуагбау, фахівець із методології розробки настанов, повідомив про фінансову підтримку від компанії Janssen Pharmaceuticals у 2018–2020 рр. для аналізу даних щодо використання бедаквіліну для лікування мультирезистентної форми ТБ у Південній Африці (150 000 дол. США).

Указаний нижче член Групи з розробки настанов повідомив про наявність інтересів, що, як було вирішено, суперечать цілям зустрічі, і тому його було відсторонено від зустрічі: Гоа Бінь Нгуєн повідомив, що він є членом команди дослідження V-QUIN і отримує за цю роботу близько 100 дол. США на місяць від Інституту ім. Вулкок в Австралії.

Група зовнішніх експертів

Указані нижче члени Групи зовнішніх експертів повідомили про відсутність інтересів, які могли б суперечити цілям настанов: Анураг Бхаргава, Марі Діаз, Ентоні Д. Гарріс, Ніно Ломтадзе, Ліндіве Мвусі, Руслан Малюта, Джованні Б. Мільйорі, Анастасія Самойлова, Альона Скрагіна, Керрі Тюдор і Валентина Вільц.

Указані нижче члени Групи зовнішніх експертів повідомили про наявність інтересів, що, як було вирішено, не суперечать політиці ВООЗ і цілям зустрічі:

Гелен Айлес повідомила про підтримку її дослідницької групи в негрошовій формі у вигляді тест-систем для діагностики ТБІ від компанії BD Biosensor (вартістю близько 5000 дол. США), компанії Serum Institute of India (вартістю близько 2000 дол. США) і компанії Qiagen (вартістю близько 2000 дол. США). Вона також повідомила про грантову підтримку своєї дослідницької групи з боку неприбуткової організації Stop TB Partnership (грант TB Reach) для розширення масштабів профілактики ТБ у поєднанні з тестуванням на ТБІ (699 734 дол. США).

Гевін Черч'ярд повідомив про дослідницьку підтримку свого роботодавця, Aurum Institute, від компанії Sanofi у вигляді безоплатно наданих рифапентину й ізоніазиду для дослідження WHIP3TB (вартістю близько 350 000 дол. США). Він повідомив, що є членом консультативної ради компанії Sanofi щодо рифапентину для профілактики ТБ без отримання оплати чи покриття відряджень. Крім того, він повідомив про отримання гранту від USAID через грант KNCV/Challenge TB на дослідження WHIP3TB (близько 14,2 млн дол. США). Він додатково повідомив про пожертвування рифапентину від компанії Lupin Ltd для дослідження IMPAACT4TB

(вартістю 300 000 дол. США) і отримання гонорару від компанії Janssen Pharmaceuticals за участь у консультативній раді з розробки ін'єкційного препарату бедаквіліну тривалої дії (1100 дол. США).

Аміта Гупта повідомила про дослідницькі гранти для свого університету від Національного інституту охорони здоров'я США, UNITAID, Центрів із контролю та профілактики захворювань США, Агентства США з міжнародного розвитку та фонду Wyncote Foundation (суми не вказано).

Ракель Дуарте повідомила про такі гранти: 2021 (поточний) UNITE4TB: Academia and industry innovation and treatment for tuberculosis (H2020 UNITE4TB 101007873) [1 червня 2021 р. – 31 травня 2028 р.] [головний дослідник на національному рівні]; 2019 (поточний) — EUSAT-RCS: Європейсько-латиноамериканська мережа співпраці з дослідження туберкульозу (H2020 EUSAT-RCS 823890) [1 квітня 2019 р. – 18 березня 2024 р.] [головний дослідник на національному рівні]; 2018–2022, UrbanTB: from symptoms to diagnosis of urban tuberculosis considering individual and contextual factors. What are the determinants and critical points of this delay's pathway? (FCT POCI-01-0145-FEDER-031346, PTDC/SAL-PUB/31346/2017) [1 жовтня 2018 р. – 30 вересня 2022 р.] [другий головний дослідник]. Крім того, вона працює консультантом із питань ТБ в португальській національній і регіональній програмі боротьби з ТБ, а також є членом Координаційного комітету мережі з питань захворювання на ТБ Європейського центру з профілактики та контролю захворювань.

Експерти з перевірки доказів

Експерти з перевірки доказів збирали й узагальнювали дані та надавали оцінки узагальнених фактичних даних, але не брали участі у формулюванні рекомендацій щодо формування політики.

Указані нижче експерти з перевірки доказів повідомили про відсутність інтересів, які могли б суперечити цілям настанов: Стефані Лоу та Гарсімрен Сідху.

Указаний нижче експерт повідомив про наявність інтересів, що, як було вирішено, не суперечать політиці ВООЗ і цілям зустрічі: Річард (Дік) Мензіс повідомив про фінансову підтримку дослідницької діяльності від Канадського інституту досліджень у сфері охорони здоров'я розміром близько 1,1 млн канадських доларів на рік у 2015–2023 рр. Робота не була пов'язана з профілактикою мультирезистентної форми ТБ.

Склад і заяви про інтереси Групи з розробки настанов та інших груп експертів, залучених до розробки попередніх рекомендацій, що цитуються в цих настановах ВООЗ, наведено в попередніх настановах і відповідних додатках (7–3,8).

Список літератури

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf>).
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: Screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340255/9789240022676-eng.pdf>).
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – Tests for TB infection. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/362936/9789240056084-eng.pdf>).
4. The V-QUIN MDR TRIAL: A randomized controlled trial of six months of daily levofloxacin for the prevention of tuberculosis among household contacts of patients with multi-drug resistant tuberculosis. Camperdown: The Australian New Zealand Clinical Trials Registry; 2016 (<https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=369817>).
5. A phase III cluster randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of preventive therapy in

child and adolescent contacts of MDR-TB (TB-CHAMP). Stellenbosch: Stellenbosch University Department of Paediatrics and Child Health; 2016 (<https://www.isrctn.com/ISRCTN92634082>).

6. WHO handbook for guideline development. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>).
7. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. Hamilton (Ont): McMaster University and Evidence Prime, 2024 (<http://www.guidelinedevelopment.org/>).
8. Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management (WHO/CDS/TB/2018.4). Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf>).
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
10. IRIS Home. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/>).
11. WHO | TB Knowledge Sharing Platform (<https://extranet.who.int/tbknowledge>).
12. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024 (in press).
13. Tuberculosis data. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>).

Додаток 3. Таблиці з фактичними даними, узагальненими за методом GRADE

В оригінальному тексті таблиць збережено попередню термінологію, яка використовувалася в контексті профілактики ТБ, як-от «латентна туберкульозна інфекція» (ЛТБІ) і «активна форма ТБ» (АТБ).

Зміст

PICO 1. Якими є поширеність ТБІ, ризик прогресування до захворювання на ТБ і кумулятивна захворюваність на ТБ серед побутових контактів без ВІЛ у різних вікових групах у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

PICO 2. Якою є точність симптоматичного скринінгу ВООЗ для виключення захворювання на ТБ у людей із ВІЛ, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ)?

PICO 3. Якою є точність симптоматичного скринінгу та (або) рентгену грудної клітки для виключення захворювання на ТБ в осіб, що контактують із хворими на ТБ легень без ВІЛ у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

PICO 4. Чи можна використовувати тест вивільнення γ-інтерферону як альтернативу шкірним туберкуліновим тестам для виявлення осіб із найбільшим ризиком прогресування ТБІ до захворювання на ТБ в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

PICO 5. Чи слід пропонувати 3-місячну схему щоденного приймання рифампіцину й ізоніазиду (3RH) для профілактичного лікування дітей і підлітків віком до 15 років як альтернативу монотерапії ізоніазидом протягом 6 або 9 місяців у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

PICO 6. Чи безпечно запобігає захворюванню на ТБ 4-місячна схема щоденного приймання рифампіцину в людей різного віку, які мають ризик захворіти на ТБ, порівняно з іншими рекомендованими схемами профілактики ТБ?

PICO 7. Чи безпечно запобігає захворюванню на ТБ 1-місячний курс щоденного приймання рифапентину з ізоніазидом у людей різного віку, які мають ризик захворіти на ТБ, порівняно з іншими рекомендованими схемами профілактики ТБ?

PICO 8. Чи слід пропонувати 3-місячну схему щотижневого приймання рифапентину й ізоніазиду як альтернативу монотерапії ізоніазидом для лікування ТБІ в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

РІСО 9. Чи є профілактичне лікування ТБ ізоніазидом у вагітних і породіль настільки ж безпечним, як і інші схеми профілактичного лікування? 91

РІСО 10. Чи слід рекомендувати 6-місячну схему приймання левофлоксацину замість іншої схеми лікування або не проводити профілактику ТБ особам, які контактують із хворими на мультирезистентну / стійку до рифампіцину форму ТБ?

РІСО 1. Якими є поширеність ТБІ, ризик прогресування до захворювання на ТБ і кумулятивна захворюваність на ТБ серед побутових контактів без ВІЛ у різних вікових групах у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

Чи є поширеність захворювання на ТБ та ТБІ вищою серед побутових контактів без ВІЛ порівняно із загальною популяцією в різних вікових групах у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

Оцінка якості						К-ть позит. вип. ТБІ / к-ть протестованих		Ефективність		Якість	Значущість
К-ть досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Компаратор	0–5 р.	СР (95% ДІ)	Абсолютне значення на 1000 (95% ДІ)		
Порівняння вікових груп: 5–10 р. vs 0–5 р.											
14 (1–14)	Поперечне	Несуттєвий ^{a,b}	Суттєва	Несуттєва	Несуттєва ^d	2265/8507	1298/9526	1,62 (1,25; 2,11)	85,1 (34,2; 151,1)	Посередня	Важливо
Порівняння вікових груп: 10-15 р. vs 0–5 р.											
11 (1,3,5,7–14)	Поперечне	Несуттєвий ^e	Суттєва ^f	Несуттєва	Несуттєва ^g	2616/6782	1093/9005	2,33 (1,55; 3,50)	161,6 (67,2; 303,3)	Посередня	Важливо
Порівняння вікових груп: 5-15 р. vs 0–5 р.											
16 (3,5,8,10,12,15–25)	Поперечне	Суттєвий ^h	Суттєва ⁱ	Несуттєва	Несуттєва ^j	3709/8772	1605/5095	1,32 (1,11; 1,56)	99,7 (34,9; 176,5)	Низька	Важливо
Порівняння вікових груп: > 15 років vs 0–5 років											
19 (3–5,8–10,12–14,16,17,19,20–26)	Поперечне	Несуттєвий ^k	Суттєва ^l	Несуттєва	Несуттєва ^m	13218/21962	1979/6763	2,04 (1,53; 2,63)	293,9 (155,1; 475,7)	Посередня	Важливо

^a Потенційна помилка відбору в (2), оскільки лише 69% учасників були побутовими контактами.

^b Потенційна помилка класифікації: у восьми дослідженнях (3–5,7,10,11,13,14) не вказано, чи було виключено з аналізу побутові контакти хворих на активну форму ТБ, або не надано достатньо даних для обчислення кількості побутових контактів хворих на активну форму ТБ за віковими групами.

^c Висока гетерогенність між дослідженнями ($I_2 = 94\%$), імовірно, пов'язана з різницею в показниках фонові захворюваності на ТБ. Співвідношення ризиків двох досліджень (1,5) продемонструвало зворотний ефект.

^d Невеликий розмір вибірки в (5) ($n < 50$).

^e Потенційна помилка класифікації: у семи дослідженнях (3,5,6,10,11,13,14) не вказано, чи було виключено з аналізу побутові контакти хворих на активну форму ТБ, або не надано достатньо даних для обчислення кількості побутових контактів хворих на активну форму ТБ за віковими групами.

^f Висока гетерогенність між дослідженнями ($I_2 = 97\%$), імовірно, пов'язана з різницею в показниках фонові захворюваності на ТБ. Співвідношення ризиків одного дослідження (5) продемонструвало зворотний ефект.

^g Широкий довірчий інтервал узагальненого співвідношення ризиків. Невеликі розміри вибірок у (5) ($n < 50$) і (12) ($n < 100$).

^h Потенційна помилка відбору в (15), оскільки лише 89% учасників були побутовими контактами.

ⁱ Висока гетерогенність між дослідженнями ($I_2 = 93\%$), імовірно, пов'язана з різницею в показниках фонові захворюваності на ТБ. Співвідношення ризиків у трьох дослідженнях показало зворотні ефекти (5,19,21).

^j Невеликий розмір вибірки в (5) і (18) ($n < 50$).

^k Потенційна помилка класифікації: у десяти дослідженнях (3–5,10,13,14,20,21,23,26) не вказано, чи було виключено з аналізу побутові контакти хворих на активну форму ТБ, або не надано достатньо даних для обчислення кількості побутових контактів хворих на активну форму ТБ за віковими групами.

^l Висока гетерогенність між дослідженнями ($I_2 = 98\%$), імовірно, пов'язана з різницею в показниках фонові захворюваності на ТБ.

^m Невеликий розмір вибірки в (5) і (26) ($n < 100$).

Розвиток захворювання на ТБ у побутових контактів із ТБІ в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ

К-ть досліджень	Дизайн	Ризик системної помилки	Оцінка якості				К-ть контактів (активна форма ТБ / к-ть ТБІ)		Вплив		Якість	Значущість
			Обмеження	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Компаратор	0–5 р.	СР (95% ДІ)	Абсолютне значення на 1000 (95% ДІ)		
Порівняння вікових груп: 5–15 р. vs 0–5 р.												
4 (8,13,15,16)	Когортне	Несуттєвий	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва	Суттєва ^b	54/1329	73/630	0,28 (0,12; 0,65)	83,8 (40,3; 102,3)	Низька	Критично важливо
Порівняння вікових груп: > 15 років vs 0–5 років												
3 (8,13,16)	Когортне	Несуттєвий	Несуттєва	Суттєва ^c	Несуттєва	Несуттєва	186/4746	73/595	0,22 (0,08; 0,60)	95,5 (49,1; 112,6)	Посередня	Критично важливо

Через невелику кількість досліджень в інших категоріях у таблиці представлено лише дані досліджень із періодом спостереження тривалістю 1–2 роки в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ.

^a Суттєва невідповідність через гетерогенність ($I_2 = 71\%$): в одному дослідженні було продемонстровано підвищений ризик у віковій групі 5–15 років. В інших дослідженнях цього не спостерігалось.

^b Невелика кількість подій.

^c Висока гетерогенність між дослідженнями, імовірно, пов'язана з відмінностями в показниках фонові захворюваності на ТБ та методами, що використовуються для діагностики активної форми ТБ ($I_2 = 89,3\%$).

Кумулятивна поширеність захворювання на ТБ серед побутових контактів незалежно від початкового статусу щодо ТБІ в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ

К-ть досліджень	Дизайн	Ризик системної помилки	Оцінка якості				К-ть контактів (Активна форма ТБ / заг. к-ть контактів)		Вплив		Якість	Значущість
			Обмеження	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Компаратор	0–5 р.	СР (95% ДІ)	Абсолютне значення на 1000 (95% ДІ)		
Порівняння вікових груп: 5–15 років vs 0–5 років												
6 (8,13,15,16,18,27) ^a	Когортне	Несуттєвий	Несуттєва	Суттєва ^b	Несуттєва	Несуттєва	131/4389	203/2903	0,39 (0,18; 0,85)	42,9 (10,6; 57,6)	Посередня	Важливо
Порівняння вікових груп: > 15 років vs 0–5 років												
4 (8,13,16,27)	Когортне	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Несуттєва	Несуттєва	417/10856	192/2764	0,68 (0,56; 0,83)	22 (12,1; 30,3)	Висока	Важливо

Через невелику кількість досліджень в інших категоріях у таблиці представлено лише дані досліджень із періодом спостереження тривалістю 1–2 роки в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ.

^a Було виключено одне дослідження (28) через невизначеність щодо охоплення випадків.

^b Висока гетерогенність між дослідженнями ($I_2 = 87,6\%$), імовірно, пов'язана з різницею в показниках фонові захворюваності на ТБ.

Захворюваність на ТБ серед побутових контактів і серед загальної популяції в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ (спостереження протягом 12 місяців)

Активна форма ТБ у побутових контактів із ТБІ в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ: порівняння з показниками загальної популяції (спостереження протягом 12 місяців)											
Оцінка якості						К-ть контактів (активна форма ТБ / к-ть ТБІ)	Ефективність		Якість	Значущість	
К-ть досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Компаратор	Загальна популяція ^a	СР (95% ДІ)			Абсолютне значення на 1000 (95% ДІ)
Порівняння: побутові контакти віком 0–5 років і загальна популяція											
2 (8,15)	Когортне	Суттєвий ^b	Суттєва ^c	Несуттєва	Дуже суттєва ^d	0/35 32/230	41/10 000 13/1000	24,32 (0,73; 811,02)	63 (-0,7; 2187,1)	Дуже низька	Критично важливо
Порівняння: побутові контакти віком 5-9 років і загальна популяція											
1 (8)	Когортне	Суттєвий ^b	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^f	12/298	13/10 000	30,98 (14,26; 67,31)	39 (17,2; 86,2)	Низька	Критично важливо
Порівняння: побутові контакти віком 10-14 років і загальна популяція											
1 (8)	Когортне	Суттєвий ^b	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^f	26/363	13/10 000	55,1 (28,55; 106,33)	70,3 (35,8; 136,9)	Низька	Критично важливо
Порівняння: побутові контакти віком 5-15 років і загальна популяція											
2 (8,15)	Когортне	Суттєвий ^b	Несуттєва ^e	Несуттєва	Суттєва ^f	4/67 38/661	41/10 000 13/1000	27,13 (17,47; 54,07)	70,5 (21,3; 220,7)	Низька	Критично важливо
Порівняння: побутові контакти віком > 15 років і загальна популяція											
1 (8)	Когортне	Суттєвий ^c	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^f	155/3879	13/10 000	30,74 (17,46; 54,07)	38,7 (21,4; 69)	Низька	Критично важливо

^a Дані щодо ТБІ не стосуються загальної популяції.

^b Висока ймовірність похибки вибіркового спостереження, оскільки випадки ТБ в загальній популяції виявляються пасивно, а серед контактних осіб — активно. Як наслідок, відносний і абсолютний ризики можуть бути переоцінені. Склад загальної і досліджуваної популяцій відрізнявся (населення різного віку порівняно з певною віковою групою).

^c Висока гетерогенність між дослідженнями ($I_2 = 83,9\%$), імовірно, пов'язана з різницею в показниках фонові захворюваності на ТБ.

^d Суттєва неточність із широким довірчим інтервалом для оцінок ефективності, імовірно, через невеликий розмір дослідження та невелику кількість кінцевих результатів.

^e $I_2 = 72,5\%$, що вказує на помірну гетерогенність, імовірно, через відмінності в показниках фонові захворюваності на ТБ; однак спостерігається певна тенденція між віковими групами й дослідженнями.

^f Невелика кількість результатів і широкий ДІ.

Захворюваність на ТБ серед побутових контактів порівняно із загальною популяцією в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ (спостереження протягом 24 місяців)

Захворюваність на активну форму ТБ серед побутових контактів із ТБІ в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ. Порівняння із загальною популяцією (спостереження протягом не більше ніж 24 місяців) ^а											
Оцінка якості						К-ть контактів (активна форма ТБ / відсутність ТБ)		Ефективність		Якість	Значущість
К-ть досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Компаратор	Заг. поп. ^б	СР (95% ДІ)	Абсолютна на 1000 (95% ДІ)		
Порівняння: побутові контакти віком 0–5 років і загальна популяція											
3 (8,15,16)	Когортне	Суттєвий ^с	Суттєва ^д	Несуттєва	Суттєва ^е	0/35	82/10 000	22,87 (7,65; 68,63)	108,6 (33;334,6)	Дуже низька	Важливо
						26/320	41/10 000				
						32/230	26/10 000				
Порівняння: побутові контакти віком 5-9 років і загальна популяція											
1 (8)	Когортне	Суттєвий ^с	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^е	12/298	26/10 000	15,49 (7,89; 30,4)	37,7 (17,9; 76,4)	Низька	Важливо
Порівняння: побутові контакти віком 10-14 років і загальна популяція											
1 (8)	Когортне	Суттєвий ^с	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^е	26/363	26/10 000	27,55 (16,16; 46,96)	69 (39,4; 119,5)	Низька	Важливо
Порівняння: побутові контакти віком 5-15 років і загальна популяція											
3 (8,15,16)	Когортне	Суттєвий ^с	Суттєва ^ф	Несуттєва	Суттєва ^е	4/67	82/10 000	8,22 (2,3; 29,36)	35,8 (6,5; 140,8)	Дуже низька	Важливо
						6/475	41/10 000				
						38/661	26/10 000				
Порівняння: побутові контакти віком понад 15 років і загальна популяція											
2 (8,16)	Когортне	Суттєвий ^с	Несуттєва ^г	Несуттєва	Несуттєва	26/571	41/10 000	13,35 (9,46;18,83)	41,4 (28,3; 59,7)	Посередня	Важливо
						155/3879	26/10 000				

^а У цих порівняннях охоплено дослідження з максимальним періодом спостереження 24 місяці; тому захворюваність на ТБ серед загальної популяції було помножено на коефіцієнт 2, щоб оцінити кількість випадків, що з'явилися протягом 24 місяців.

^б Дані щодо ТБІ не стосуються загальної популяції.

^с Висока ймовірність похибки вибіркового спостереження, оскільки випадки ТБ в загальній популяції виявляються пасивно, а серед контактних осіб — активно. Як наслідок, відносний і абсолютний ризики можуть бути переоцінені. Склад загальної і досліджуваної популяції відрізняється (населення різного віку порівняно з певною віковою групою). Захворюваність на ТБ в популяції оцінювали шляхом множення річного показника захворюваності на коефіцієнт 2.

^д Висока гетерогенність між дослідженнями, імовірно, пов'язана з відмінностями в показниках фонові захворюваності на ТБ ($I_2 = 84,4\%$).

^е Невелика кількість результатів і широкий ДІ.

^ф $I_2 = 88,1\%$, що вказує на високу гетерогенність, імовірно, через відмінності в показниках фонові захворюваності на ТБ; однак спостерігається певна тенденція між віковими групами й дослідженнями.

^г $I_2 = 16\%$.

Захворюваність на ТБ серед побутових контактів незалежно від статусу ТБІ порівняно із загальною популяцією в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ (спостереження протягом 12 місяців)

Кумулятивна поширеність активної форми ТБ серед побутових контактів незалежно від вихідного статусу ТБІ у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ. Порівняння із загальною популяцією (спостереження протягом 12 місяців)

К-ть досліджень	Оцінка якості					К-ть контактів (активна форма ТБ / заг.)		Ефективність		Якість	Значущість
	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Компаратор	Заг. поп.	СР (95% ДІ)	Абсолютний ризик на 1000 (95% ДІ)		
Порівняння: побутові контакти віком 0–5 років і загальна популяція											
3 (8,15,18)	Когортне	Суттєвий ^a	Несуттєва ^b	Несуттєва	Суттєва ^c	2/31 9/108 73/1791	28/10 000 41/10 000 13/10 000	25,86 (6,87; 39,66)	68 (43,4; 105,7)	Низька	Важливо
Порівняння: побутові контакти віком 5-9 років і загальна популяція											
1 (8)	Когортне	Суттєвий ^a	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^c	35/1464	13/10 000	18,39 (9,75; 34,68)	22,6 (11,4; 43,8)	Низька	Важливо
Порівняння: побутові контакти віком 10-14 років і загальна популяція											
1 (8)	Когортне	Суттєвий ^a	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^c	45/1340	13/10 000	25,83 (13,97; 47,76)	32,3 (16,9; 60,8)	Низька	Важливо
Порівняння: побутові контакти віком 5-15 років і загальна популяція											
3 (8,15,18)	Когортне	Суттєвий ^a	Несуттєва ^b	Несуттєва	Суттєва ^c	8/102 16/161 80/2804	28/10 000 41/10 000 13/10 000	24,11 (16,89; 34,43)	63,2 (43,4; 91,4)	Низька	Важливо
Порівняння: Побутові контакти віком понад 15 років і загальна популяція											
1 (8)	Когортне	Суттєвий ^a	Несуттєва	Несуттєва	Несуттєва	301/9380	13/10 000	24,68 (14,18; 42,98)	30,8 (17,1; 54,6)	Посередня	Важливо

^a Висока ймовірність похибки вибіркового спостереження, оскільки випадки ТБ в загальній популяції виявляються пасивно, а серед контактних осіб — активно. Як наслідок, відносний і абсолютний ризики можуть бути переоцінені. Склад загальної і досліджуваної популяцій відрізняється (населення різного віку порівняно з певною віковою групою).

^b I₂ = 0%.

^c Невелика кількість результатів і широкий ДІ.

Захворюваність на ТБ серед побутових контактів незалежно від статусу ТБІ порівняно із загальною популяцією в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ (спостереження протягом 24 місяців)

Кумулятивна поширеність активної форми ТБ серед побутових контактів незалежно від вихідного статусу ТБІ у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ. Порівняння із загальною популяцією (спостереження протягом 24 місяців) ^а											
Оцінка якості						К-ть контактів (активна форма ТБ / відсутність ТБ)		Ефективність		Якість	Значущість
К-ть досліджень	Дизайн	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Компаратор	Заг. поп. ^б	СР (95% ДІ)	Абсолютна на 1000 (95% ДІ)		
Порівняння: побутові контакти віком 0–5 років і загальна популяція											
5 (8,15,16, 18,27)	Когортне	Суттєвий ^б	Несуттєва ^с	Несуттєва	Суттєва ^д	2/31	55/10 000	14,8 (9,82; 22,3)	83,9 (53,6; 129,5)	Низька	Важливо
						37/335	100/10 000				
						9/108	82/10 000				
						55/508	41/10 000				
						73/1791	26/10 000				
Порівняння: побутові контакти віком 5-9 років і загальна популяція											
1 (8)	Когортне	Суттєвий ^б	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^д	35/1464	26/10 000	9,2 (5,55; 15,23)	21,3 (11,8; 37)	Низька	Важливо
Порівняння: побутові контакти віком 10-14 років і загальна популяція											
1 (8)	Когортне	Суттєвий ^б	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^д	45/1340	26/10 000	12,92 (8,0; 20,86)	31 (18,2; 51,6)	Низька	Важливо
Порівняння: побутові контакти віком 5-15 років і загальна популяція											
5 (8,15,16, 18,27)	Когортне	Суттєвий ^б	Суттєва ^с	Несуттєва	Несуттєва	8/102	55/10 000	6,29 (2,88; 13,72)	32,2 (11,4; 77,4)	Низька	Важливо
						5/439	100/10 000				
						16/161	82/10 000				
						10/691	41/10 000				
						8/2804	26/10 000				
Порівняння: побутові контакти віком понад 15 років і загальна популяція											
3 (8,16,27)	Когортне	Суттєвий ^б	Несуттєва ^с	Несуттєва	Несуттєва	34/432	100/10 000	11,67 (7,55; 18,02)	59,4 (36,5; 94,7)	Посередня	Важливо
						49/719	26/10 000				
						301/9380	26/10 000				

^а Ці порівняння спираються на дослідження з максимальним періодом спостереження 24 місяці; тому захворюваність на ТБ серед загальної популяції було помножено на коефіцієнт 2, щоб оцінити кількість випадків, що з'явилися протягом 24 місяців.

^б Висока ймовірність похибки вибіркового спостереження, оскільки випадки ТБ в загальній популяції виявляються пасивно, а серед контактних осіб — активно. Як наслідок, відносний і абсолютний ризики можуть бути переоцінені. Склад загальної і досліджуваної популяцій відрізняється (населення різного віку порівняно з певною віковою групою). Захворюваність на ТБ в популяції оцінювали шляхом

множення річного показника захворюваності на коефіцієнт 2.

- c Помірна гетерогенність між дослідженнями ($I_2 = 67,1\%$), імовірно, пов'язана з різницею в показниках фонові захворюваності на ТБ.
- d Невелика кількість результатів і широкий ДІ.
- e Висока гетерогенність між дослідженнями ($I_2 = 87,5\%$), імовірно, пов'язана з різницею в показниках фонові захворюваності на ТБ.
- f Помірна гетерогенність між дослідженнями ($I_2 = 72,5\%$), імовірно, пов'язана з різницею в показниках фонові захворюваності на ТБ.

РІСО 2. Якою є точність симптоматичного скринінгу ВООЗ для виключення захворювання на ТБ у людей із ВІЛ, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ)?

Скринінг за чотирма симптомами та результати рентгенографії органів грудної клітки для виключення захворювання на ТБ у людей із ВІЛ

Популяція: Дорослі й підлітки з ВІЛ, які отримують АРТ

Чутливість	0,85 (95% ДІ: 0,70; 0,93)				
Специфічність	0,30 (95% ДІ: 0,26; 0,33)	Поширеність	1%	5%	10%

Результат	К-ть досліджень і пацієнтів	Дизайн дослідження	Чинники, які можуть знизити якість доказів				Ефективність на 1000 протестованих пацієнтів			Точність тесту Якість доказів	
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Невідповідність	Неточність	Упередженість публікацій	Вірогідність до тестування, 1%	Вірогідність до тестування, 5%		Вірогідність до тестування, 10%
Істинно позитивні (пацієнти з активною формою ТБ)	3	Поперечне дослідження (дослідження точності типу когорти)	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^а	Немає ^б	8 (7–9)	42 (35–46)	85 (70–93)	Посередня
Хибно негативні (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що не мають активної форми ТБ)	2 дослідження 646 пацієнтів							2 (1–3)	8 (4–15)	15 (7–30)	
Істинно негативні (пацієнти без активної форми ТБ)		Поперечне дослідження (дослідження точності типу когорти)	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Несуттєва	Немає ^б	295 (260–327)	283 (250–314)	268 (237–297)	Висока
Хибно позитивні (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що мають активну форму ТБ)	2 дослідження 646 пацієнтів							695 (663–730)	667 (636–700)	632 (603–663)	

Дані за джерелами (29,30)

^а Неточна оцінка чутливості. Знижено на одиницю.

^б Упередженість публікації не виключено, однак її не було визнано достатньою для зниження показників.

РІСО 3. Якою є точність симптоматичного скринінгу та (або) рентгену грудної клітки для виключення захворювання на ТБ в контактних осіб хворих із ТБ легень без ВІЛ у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

Результати рентгенографії органів грудної клітки для виключення захворювання на ТБ в контактних осіб із ТБ без ВІЛ у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ

Досліджуваний тест: рентгенографія органів грудної клітки. Будь-які відхилення | Еталонний тест: посів та (або) мазок мокротиння

Місце проведення тестування: приймальне відділення

Шлях від тестування до лікування: позитивний результат рентгенографії грудної клітки → підтверджувальний тест (посів мікобактерій або GeneXpert) → протитуберкульозна хіміотерапія (6–9 місяців антибіотикотерапії)

Результат	К-ть досліджень і пацієнтів	Дизайн дослідження	Чинники, які можуть знизити якість доказів					Ефективність на 10 000 Чутливість 0,94 (95% ДІ: 0,86; 0,98) Специфічність: 0,87 (95% ДІ: 0,80; 0,92)	Якість доказів
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Невідповідність	Неточність	Упередженість публікацій		
Істинно позитивні (пацієнти з активною формою ТБ)	7 досліджень 251 410 пацієнтів	Поперечне дослідження (дослідження точності типу когорти)	Суттєвий ^a	Несуттєва ^b	Несуттєва ^c	Несуттєва ^d	Немає ^e	Поширеність (2%): 1882 (1716; 1954) Поширеність (5%): 4705 (4290; 4885)	Посередня
Хибно негативні (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що не мають активної форми ТБ)			Поширеність (2%): 118 (46; 284) Поширеність (5%): 295 (115; 710)						
Істинно негативні (пацієнти без активної форми ТБ)	7 досліджень 251 410 пацієнтів	Поперечне дослідження (дослідження точності типу когорти)	Суттєвий ^a	Несуттєва ^b	Несуттєва ^c	Несуттєва ^d	Немає ^e	Поширеність (2%): 85 064 (78 106; 89 866) Поширеність (5%): 82 460 (75 715; 87 115)	Посередня
Хибно позитивні (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що мають активну форму ТБ)			Поширеність (2%): 12 936 (8134; 19 894) Поширеність (5%): 12 540 (7885; 19 285)						

Дані за джерелами (31–37)

- ^a Обмеження в дизайні дослідження (див. QUADAS-2): Високий ризик помилки відбору в одному дослідженні (31). У всіх дослідженнях менше ніж половина учасників отримували референтний препарат; точність було розраховано за припущенням, що ті, хто не отримував референтний препарат, мали негативний результат аналізу культури та (або) мазка (не мали активної форми ТБ).
- ^b Опосередкованість (див. QUADAS-2): певне занепокоєння щодо застосовності референтного препарату у 2 дослідженнях — без зниження показників.
- ^c Невідповідність: Незначна гетерогенність чутливості та специфічності (на основі візуального огляду ДІ).
- ^d Неточність: точні оцінки чутливості й специфічності.
- ^e Упередженість публікацій: не застосовується (доказова база щодо упередженості публікацій у дослідженнях точності діагностичних тестів дуже обмежена).

Симптоми для виключення захворювання на ТБ в контактних осіб із ТБ без ВІЛ у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ

Досліджуваний тест: будь-який симптом | **Еталонний тест:** посів та (або) мазок мокротиння

Місце проведення тестування: приймальне відділення

Шлях від тестування до лікування: позитивний симптом → підтверджувальний тест (посів мікобактерій або GeneXpert) → протитуберкульозна хімотерапія (6–9 місяців антибіотикотерапії)

Результат	К-ть досліджень і пацієнтів	Дизайн дослідження	Чинники, які можуть знизити якість доказів					Ефективність на 10 000 Чутливість: 0,73 (95% ДІ: 0,64; 0,80) Специфічність: 0,77 (95% ДІ: 0,61; 0,87)	Якість доказів
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість	Невідповідність	Неточність	Упередженість публікацій		
Істинно позитивні (пацієнти з активною формою ТБ)	11 досліджень 357 609 пацієнтів	Поперечне дослідження (дослідження точності типу когорти)	Дуже суттєвий ^a	Несуттєва ^b	Несуттєва ^c	Несуттєва ^d	Немає ^e	Поширеність (2%): 1460 (1282; 1608) Поширеність (5%): 3650 (3250; 4020)	Низька
Хибно негативні (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що не мають активної форми ТБ)								Поширеність (2%): 540 (392; 718) Поширеність (5%): 1350 (980; 1795)	
Істинно негативні (пацієнти без активної форми ТБ)	11 досліджень 357 609 пацієнтів	Поперечне дослідження (дослідження точності типу когорти)	Дуже суттєвий ^a	Несуттєва ^b	Суттєва ^c	Суттєва ^d	Немає ^e	Поширеність (2%): 74 970 (60 074; 85 260) Поширеність (5%): 72 675 (58 235; 82 650)	Дуже низька
Хибно позитивні (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що мають активну форму ТБ)								Поширеність (2%): 23 030 (12 740; 37 926) Поширеність (5%): 22 325 (12 350; 36 765)	

Дані за джерелами (31–34,36,38–43)

- ^a Обмеження в дизайні дослідження (див. QUADAS-2): високий ризик помилки відбору в одному дослідженні (den Boop, 2006) і ризик систематичної помилки нез'ясованого рівня для референтного препарату у двох дослідженнях. У 9 з 11 досліджень менше ніж половина учасників отримували референтний препарат; точність було розраховано за припущенням, що ті, хто не отримував референтний препарат, мали негативний результат аналізу культури та (або) мазка (не мали активної форми ТБ).
- ^b Опосередкованість (див. QUADAS-2): немає суттєвих занепокоєнь щодо застосовності.
- ^c Невідповідність: помірна невідповідність показників чутливості та суттєва невідповідність показників специфічності (на основі візуального огляду ДІ) — знижено показник специфічності.
- ^d Неточність: точні оцінки чутливості й неточні оцінки специфічності.
- ^e Упередженість публікацій: не застосовується (доказова база щодо оцінки упередженості публікацій у дослідженнях точності діагностичних тестів дуже обмежена).

PICO 4. Чи можна використовувати тест вивільнення γ -інтерферону як альтернативу шкірним туберкуліновим тестам для виявлення осіб із найбільшим ризиком прогресування ТБІ до захворювання на ТБ в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

ШТТ або IGRA для виявлення осіб із найбільшим ризиком прогресування до захворювання на ТБ

Пряма оцінка ШТТ та IGRA (N = 5)

Контрольне запитання: серед людей із високим ризиком ТБІ, які не отримують профілактичну терапію ТБ, який тест (наприклад, ШТТ або IGRA) у разі позитивного результату з найбільшою точністю виявляє осіб із найбільшим ризиком прогресування?

Результат: прогностична цінність ШТТ порівняно з комерційними тестами IGRA для прогнозування прогресування до активної форми ТБ

Пацієнти/популяція: лонгітюдні дослідження дорослих і дітей без активної форми ТБ на початковому етапі, які не отримували профілактичної терапії

Умови: когорти спільнот, особи, які відвідують амбулаторії (наприклад, люди, які живуть із ВІЛ), особи, які беруть участь у РКД, побутові контакти; усе населення в країнах із високим рівнем захворюваності.

Досліджуваний тест: ШТТ (очищений білковий дериват серії RT23 або серії S) та (або) комерційні тести IGRA на основі крові (QuantiferON®-TB Gold In-Tube і T-SPOT®.TB)

Значущість: у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ ($\geq 100/100\ 000$) досі проводяться лонгітюдні дослідження щодо прогностичної цінності позитивного тесту IGRA. Важливо оцінити, чи можна використовувати IGRA як заміну широко застосовуваного ШТТ.

Еталон порівняння: усі діагнози активної форми ТБ (мікробіологічно підтверджені або не підтверджені)

Дослідження: будь-який дизайн лонгітюдного дослідження (наприклад, проспективне або ретроспективне когортне дослідження) у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ, незалежно від імунологічного статусу (наприклад, чи є людина ВІЛ-інфікованою) або статусу БЦЖ. Середній термін спостереження має становити 1 рік, але може бути як активним, так і пасивним.

К-ть досліджень і пацієнтів	Дизайн	Якість				Відносна (об'єднаний показник)	Ефективність Абсолютна	Якість (GRADE)	Значущість
		Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність				
A. Результат систематичного огляду: Прогресування до активної форми ТБ в осіб, які не отримували лікування									
5 (N = 7675 для ШТТ, N = 7641 для IGRA) (44–48)	Когорти проспективного спостереження	Суттєва (A1) (-1)	Суттєва ШТТ: I ² = 64,4% IGRA: I ² = 49,6% (A2) (-1)	Несуттєва (A3)	ШТТ: Суттєва неточність IGRA: Не суттєва неточність (A4) (-1)	ШТТ: CP = 1,49 (95% ДІ 0,79; 2,80) I ² = 64,4% IGRA CP = 2,03 (95% ДІ 1,18; 3,50) I ² = 49,6%	ШТТ На 10 більше на 1000 (на 4 менше — до 37 більше) IGRA На 15 більше на 1000 (на 3–36 більше)	Дуже низька	Критично важливо
B. Результат систематичного огляду (аналіз підгруп): прогресування до активної форми ТБ в осіб з ослабленим імунітетом (ВІЛ та інші імуносупресивні стани)									
2 (N = 725 для ШТТ, N = 710 для IGRA) (44, 45)	Проспективне спостереження за когортою ВІЛ-інфікованих жінок до та після АРТ Проспективне спостереження за когортою ВІЛ-інфікованих осіб	Суттєва (B1) (-1)	Суттєва ШТТ: I ² = 77,4% IGRA: I ² = 78,7% (B2) (-1)	Суттєва (B3) (-1)	Дуже суттєва (B4) (-2)	ШТТ: CP = 1,64 (95% ДІ 0,24; 11,18) IGRA CP = 4,07 (95% ДІ 0,18; 92,72)	ШТТ На 39 більше на 1000 (на 46 менше — до 616 більше) IGRA На 149 більше на 1000 (на 40 менше — на 4438 більше)	Дуже низька	Критично важливо

К-ть досліджень і пацієнтів	Дизайн	Якість			Ефективність		Якість (GRADE)	Значущість	
		Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Відносна (об'єднаний показник)			Абсолютна
C. Результат систематичного огляду (аналіз підгруп): прогресування до активної форми ТБ серед осіб, що контактують із хворими на ТБ									
1 (N = 1511 для ШТТ, N = 1498 для IGRA) (48)	Проспективне спостереження	Суттєвий (C1) (-1)	Оцінка не проводилась; одне дослідження (C2)	Суттєва C3 (-1)	Суттєва C4 (-1)	ШТТ CP, одне дослідження = 1,31 (95% ДІ: 0,85; 2,04) IGRA CP, одне дослідження = 1,87 (95% ДІ: 1,12; 3,11)	ШТТ На 14 більше на 1000 (на 7 менше — до 45 більше) IGRA На 28 більше на 1000 (більше на 4–69)	Дуже низька	Критично важливо
D. Результат систематичного огляду (аналіз підгруп): прогресування до активної форми ТБ серед медичних працівників, які надають допомогу хворим на ТБ									
1 (N = 195 для ШТТ, N = 189 для IGRA) (47)	Проспективне спостереження	Серйозний ризик систематичної помилки (D1) (-1)	Оцінка не проводилась; одне дослідження. (D2)	Суттєва D3 (-1)	Дуже суттєва D4 (-2)	ШТТ CP, окреме дослідження = 0,40 (95% ДІ: 0,02; 9,81) IGRA CP, окреме дослідження = 3,10 (95% ДІ: 0,13; 75,04)	ШТТ На 6 менше на 1000 (на 9 менше — до 82 більше) IGRA (Різниця не може бути обчислена)	Дуже низька	Критично важливо
E. Результат систематичного огляду (аналіз підгруп): прогресування до активної форми ТБ серед підлітків у середовищі з високим рівнем захворюваності									
1 (N = 5244 для обох тестів) (46)	Проспективне спостереження	Суттєвий (E1) (-1)	Оцінка не проводилась; одне дослідження (E2)	Суттєва E3 (-1)	Несуттєва E4	ШТТ CP, окреме дослідження = 2,71 (95% ДІ: 1,42; 5,15) IGRA CP, окреме дослідження = 2,89 (95% ДІ: 1,55; 5,41)	ШТТ 9 більше на 1000 (більше на 2–21) IGRA 10 більше на 1000 (більше на 3–22)	Дуже низька	Критично важливо

Примітки до зведеної таблиці GRADE

Загальна якість

Спочатку з кожного дослідження було знято один бал, оскільки жодне з них не було РКД. Найнижча можлива оцінка якості — 1 бал із 4; від'ємні оцінки не ставляться.

Оцінка якості: на основі показника відносної ефективності (CP або СПІ) і для ШТТ, і для IGRA. Оцінка досліджень не знижується, якщо показники обох тестів за певною характеристикою GRADE високі.

Інші міркування щодо якості дослідження: ризик систематичної помилки було оцінено за шкалою оцінки якості досліджень Ньюкасл – Оттава. Оцінка знижується на один бал, якщо виявлено хоча б одну проблему.

A1: є ризик систематичної помилки. До проблем у дослідженнях належать систематична помилка відбору, ризик систематичної помилки включення, систематична помилка виявлення випадків захворювання та упередженість публікацій. До методів виявлення випадків захворювання на ТБ належали мікробіологічні методи, але не всі вперше виявлені випадки ТБ мали точний, підтверджений культурою діагноз ТБ. Упередженість публікацій формально не оцінювалася, однак припускається, що вона є ймовірною. Кілька великих проспективних досліджень наразі тривають і (або) ще не опубліковані: результати цих досліджень не було включено в цей аналіз, однак не очікується, що додавання результатів змінить загальні висновки аналізу.

A2: суттєва невідповідність оцінки CP для ШТТ без пояснення. Бали знімаються, якщо виявлено суттєву невідповідність у будь-якому показнику.

A3: хоча кількість проаналізованих досліджень невелика, вони охоплюють різні групи населення, включно з дорослими й дітьми, людьми з ослабленим імунітетом і особами, що контактують із хворими на ТБ. Це дає змогу отримати прямі докази для цих груп. A4: суттєва неточність оцінки CP для ШТТ. Нижня межа 95% ДІ вказує на відсутність прогностичної цінності. Бали знімаються, якщо виявлено суттєву неточність у будь-якому показнику.

B1: є ризик систематичної помилки. До проблем належать систематична помилка відбору, ризик систематичної помилки включення, систематична помилка виявлення випадків захворювання та упередженість публікацій. Через відсутність інформації не вдалося виключити систематичну помилку відбору в когорті, що охоплювала жінок у передпологовому й післяпологовому періодах; крім того, є занепокоєння щодо відбору. У когортному дослідженні АРТ наводилися показники референтних препаратів без урахування досліджуваних тестів; однак експерти могли бачити початкові результати ШТТ, які було вказано в історіях хвороб пацієнтів. До методів виявлення випадків захворювання на ТБ належали мікробіологічні методи, але не всі вперше виявлені випадки ТБ мали точний діагноз ТБ. Упередженість публікацій формально не оцінювалася однак припускається, що вона є ймовірною. Кілька великих проспективних досліджень наразі тривають і (або) ще не опубліковані: результати цих досліджень не було

включено в цей аналіз, однак не очікується, що додавання результатів змінить загальні висновки аналізу.

B2: суттєва невідповідність оцінки СР для ШТТ та IGRA без пояснення.

B3: ця об'єднана оцінка ґрунтується лише на двох дослідженнях: одному дослідженні ВІЛ-інфікованих людей, які отримують АРТ, із середнім показником CD4+ приблизно 250, і одному дослідженні ВІЛ-інфікованих жінок у період вагітності та після пологів. Немає прямих доказів щодо пацієнтів, які не проходили лікування, і (або) ВІЛ-інфікованих пацієнтів із високим рівнем CD4 або інших субпопуляцій ВІЛ-інфікованих осіб (наприклад, дітей).

B4: дуже суттєва неточність оцінок СР і для ШТТ, і для IGRA. ДІ є широкими та вказують і на значну прогностичну цінність, і на відсутність прогностичної цінності. У дослідженнях було мало подій.

C1: є ризик систематичної помилки. До проблем належать систематична помилка відбору, ризик систематичної помилки включення (відсутність інформації) і упередженість публікацій. Упередженість публікацій формально не оцінювалася, однак припускається, що вона є ймовірною. Кілька великих проспективних досліджень наразі тривають і (або) ще не опубліковані: результати цих досліджень не було включено в цей аналіз, однак не очікується, що додавання результатів змінить загальні висновки аналізу.

C2: невідповідність не оцінювали.

C3: це єдине дослідження охоплює побутові контакти в країні з високим рівнем захворюваності. Немає прямих доказів щодо інших підгруп контактних осіб. C4: суттєва неточність оцінок ефективності ШТТ. Нижня межа 95% ДІ вказує на відсутність прогностичної цінності.

D1: є ризик систематичної помилки. До проблем належать систематична помилка відбору, відсутність використання мікробіологічних інструментів у межах методів виявлення випадків захворювання на ТБ, ризик систематичної помилки включення й упередженість публікацій. Упередженість публікацій формально не оцінювалася, однак припускається, що вона є ймовірною. Кілька великих проспективних досліджень наразі тривають і (або) ще не опубліковані: результати цих досліджень не було включено в цей аналіз, однак не очікується, що додавання результатів змінить загальні висновки аналізу.

D2: невідповідність не оцінювали.

D3: це єдине дослідження охоплює медичних працівників клініки первинної медичної допомоги. Немає доказів для інших підгруп медичних працівників або всіх закладів охорони здоров'я. D4: дуже суттєва неточність оцінок ефективності IGRA й ШТТ; ДІ широкі та вказують і на значну прогностичну цінність, і на відсутність прогностичної цінності.

E1: є ризик систематичної помилки. До проблем належать систематична помилка відбору, використання досліджуваних тестів у межах методів виявлення випадків захворювання на ТБ і упередженість публікацій. Упередженість публікацій формально не оцінювалася, однак припускається, що вона є ймовірною. Кілька великих проспективних досліджень наразі тривають і (або) ще не опубліковані: результати цих досліджень не було включено в цей аналіз, однак не очікується, що додавання результатів змінить загальні висновки аналізу.

E2: невідповідність не оцінювали.

E3: це єдине дослідження охоплює підлітків із високим рівнем захворюваності. Немає прямих доказів щодо інших підгруп дітей або підлітків. E4: немає суттєвої неточності. Небагато подій із великим розміром вибірки.

PICO 5. Чи слід пропонувати 3-місячну схему щоденного приймання рифампіцину плюс ізоніазид (3RH) для профілактичного лікування дітей і підлітків віком до 15 років як альтернативу монотерапії ізоніазидом протягом 6 або 9 місяців (INH) у країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

3-місячна схема щоденного приймання рифампіцину плюс ізоніазид у дітей і підлітків віком до 15 років

Загальна якість: низька

К-ть досліджень	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Оцінка якості				К-ть пацієнтів		Ефективність		Якість	Значущість
			Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Інші чинники	3–4-місячна схема щоден. прийм. рифамп. + ізоніаз.	6–9-місячна монотерапія ізоніазидом	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)		
Рентгенологічно підтверджений туберкульоз; спостереження: від 3–7 років до 7–11 років; оцінка за допомогою рентгенографії органів грудної клітки												
1 (49)	Рандомізоване дослідження	Суттєвий ^a	Несуттєва	Суттєва ^b	Несуттєва	Немає	26/220 (11,8%)	48/200 (24,0%)	СР 0,492 (0,318; 0,762)	На 122 менше на 1000 (менше на 57–164)	Низька	Критично важливо
Смертність												
0									Неможливо оцінити	–		Важливо
Небажані явища: період спостереження: від 3–7 років до 7–11 років; оцінка за допомогою розпізнавання симптомів і підвищенням рівня печінкових ферментів												
1 (49)	Рандомізоване дослідження	Дуже суттєвий ^{a,c}	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	27/650 (4,2%)	25/200 (12,5%)	СР 0,332 (0,197; 0,559)	На 83 менше на 1000 (менше на 55–100)	Дуже низька	Критично важливо
Небажані явища: період спостереження: у середньому 97–197 днів; оцінка за допомогою тесту на гепатотоксичність і клінічних аналізів												
1 (50)	Спостережне дослідження	Суттєвий ^e	Несуттєва	Суттєва ^d	Суттєва ^f	Немає	1/220 (0,5%)	5/264 (1,9%)	СР 0,24 (0,03; 2,04)	На 14 менше на 1000 (менше на 18–20)	Дуже низька	Критично важливо
Відсоток завершення: подальше спостереження: від 3–7 років до 7–11 років[#]												
1 (49)	Рандомізоване дослідження	Суттєвий ^g	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	220/238 (92,4%)	200/232 (86,2%)	СР 1,07 (1,01; 1,14)	На 60 більше на 1000 (більше на 9–121)	Низька	Критично важливо
Показник завершення: оцінюється як завершення > 80% лікування без перерви тривалістю > 2 місяців												
1 (51)	Спостережне дослідження	Суттєвий ^e	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^h	Немає	48/72 (66,7%)	29/105 (27,6%)	СР 2,41 (1,70; 3,43)	На 389 більше на 1000 (більше на 193–671)	Дуже низька	Критично важливо

К-ть досліджень	Оцінка якості						К-ть пацієнтів		Ефективність		Якість	Значущість
	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Інші чинники	3–4-місячна схема щоденного приймання рифампіцину й ізоніазиду	6–9-місячна монотерапія ізоніазидом	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)		
Медикаментозно-стійкий ТБ												
0									Неможливо оцінити		–	Важливо

Дані за джерелами (49-51)

- a Попри те, що існував ризик помилки відбору, характеристики двох груп були подібними. Пацієнтів із низькими показниками дотримання вимог лікування не було включено в аналіз результатів лікування. Оцінку знижено на один рівень.
- b Клінічних проявів хвороби не було. Результатом, про який повідомлялося, були нові дані рентгенологічних досліджень, що вказували на можливу наявність активної форми захворювання. Дані не порівнювали з показниками бН. Оцінку знижено на один рівень.
- c Високий ризик систематичної помилки виявлення результатів через відсутність засліплення. До групи RH увійшли учасники, зареєстровані в другому періоді. Характеристики цих учасників відрізнялися; вони не були рандомізовані між групою RH і групою 9H. Оцінку знижено на два рівні.
- d Дані не порівнювали з показниками бН. Оцінку знижено на один рівень.
- e Ризик систематичної помилки через низький рівень зіставності показників двох груп. Оцінку знижено на один рівень.
- f Низька частота подій і широкий 95% ДІ. Оцінку знижено на один рівень.
- g Відсутність засліплення. Тест на дотримання вимог лікування проводився вдома батьками. Попри те, що існував ризик помилки відбору, характеристики двох груп були подібними. Оцінку знижено на один рівень.
- h Широкий 95% ДІ. Оцінку знижено на один рівень.

У дослідженні повідомлялося про рівень дотримання вимог лікування; рівень дотримання вважався низьким, якщо на смужках для аналізу сечі не було виявлено ліків або якщо пацієнти не з'являлися на контрольні візити чи вибували з дослідження. У межах аналізу низький рівень дотримання розглядався як незавершення лікування.

РІСО 6. Чи безпечно запобігає захворюванню на ТБ 4-місячна схема щоденного приймання рифампіцину в людей різного віку, які мають ризик захворіти на ТБ, порівняно з іншими рекомендованими схемами профілактики ТБ?

Загальна якість: помірна

Список літератури: (див. посилання 52–56)

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. *New Eng J Med.* 2018 Aug 2;379(5):440–53.

Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah, J, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med.* 2018;379:454–463.

Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H, et al. Adverse Events with 4 Months of Rifampin Therapy or 9 Months of Isoniazid Therapy for Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):689–697.

Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):445–449.

Оцінка достовірності							К-ть пацієнтів		Ефективність		Достовірність	Значущість
К-ть досліджень	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Інші чинники	4-місячна схема щоденного приймання рифампіцину	9-місячна схема щоденного приймання ізоніазиду	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)		
Захворюваність на активну форму ТБ (усіх форм) серед дорослих (період спостереження: у середньому 28 місяців; оцінка на основі даних РКД)												
1 ^a	Рандомізовані дослідження ^{b,c}	Суттєвий ^{d,e}	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	8/3443 ^g	9/3416 ^g	Співвіднош. част. 0,88 (0,34–2,28)	На 0 менше на 1000 пацієнтів на рік (на 2 менше – на 2 більше) ^{i,j}	Помірна	Критична
Захворюваність на активну форму ТБ (підтверджена мікробіологічно) серед дорослих (період спостереження: у середньому 28 місяців; оцінка на основі даних РКД)												
1 ^a	Рандомізовані дослідження ^{b,c}	Суттєвий ^{d,e}	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	4/3443 ^g	4/3416 ^g	Співвідношення частот и 0,99 (від 0,25 до 3,96) ^h	На 0 менше на 1000 пацієнтів на рік (на 1 менше – на 2 більше) ^{i,j}	Середня	Критична
Смертність (від усіх причин) серед дорослих під час лікування (оцінка на основі даних РКД)												
2	Рандомізовані дослідження ^{b,c}	Суттєвий ^d	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	0/3280 (0,0%) ^k	4/3205 (0,1%) ^{k,l}	СР 0,11 (0,01–2,02) ^{h,m}	На 1 менше на 1000 (менше на 3–0) ⁿ	Середня	Критична

К-ть досліджень	Оцінка достовірності						К-ть пацієнтів		Ефективність		Достовірність	Значущість
	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Інші чинники	4-місячна схема щоденного приймання рифампіцину	9-місячна схема щоденного приймання ізоніазиду	Відн. (95% ДІ)	Абсол. (95% ДІ)		
Смертність (пов'язана з прийманням препарату) серед дорослих під час лікування (оцінка на основі даних РҚД)												
2	Рандомізовані дослідження ^{b,c}	Суттєвий ^d	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	0/3280 (0,0%) ^k	1/3205 (0,0%) ^{k,l}	СР 0,33 (0,01–8,00) ^{h,m}	На 0 менше на 1000 (менше на 1–0) ⁿ	Середня	Критична
Небажані явища (ступені 3–5) у дорослих (оцінка на основі даних РҚД)												
2	Рандомізовані дослідження ^{b,c}	Суттєвий ^d	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	53/3280 (1,6%) ^{k,o}	119/3205 (3,7%) ^{k,o}	СР 0,44 (0,32–0,60) ^h	На 21 менше на 1000 (менше на 25–15)	Середня	Критична
Небажані явища (пов'язані зі ступенями 3–5) у дорослих (оцінка на основі даних РҚД)												
2	Рандомізовані дослідження ^{b,c}	Суттєвий ^d	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	31/3280 (0,9%) ^{k,o}	75/3205 (2,3%) ^{k,o}	СР 0,40 (0,27–0,61) ^h	На 14 менше на 1000 (менше на 20–8) ⁿ	Середня	Критична
Завершення лікування (будь-коли) серед дорослих (оцінка на основі даних РҚД)												
3	Рандомізовані дослідження ^{b,p}	Суттєвий ^q	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	2763/3501 (78,9%) ^r	2188/3474 (63,0%) ^r	СР 1,25 (1,22–1,29) ^h	На 157 більше на 1000 (більше на 139–183)	Середня	Важливо
Захворюваність на активну форму ТБ (усіх форм) серед дітей (період спостереження: у середньому 16 місяців; оцінка на основі даних РҚД)												
1	Рандомізовані дослідження ^{s,t}	Суттєвий ^{u,v}	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	0/422	2/407	Співвідн. част. 0,19 (0,01–4,02) ^{h,w}	На 4 менше на 1000 пацієнтів на рік (на 9 менше – на 1 більше) ^{i,x}	Середня	Критична
Захворюваність на активну форму ТБ (підтверджена мікробіологічно) серед дітей (період спостереження: у середньому 16 місяців; оцінка на основі даних РҚД)												
1	Рандомізовані дослідження ^{s,t}	Суттєвий ^{u,v}	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	0/422	2/407	Співвідн. част. 0,19 (0,01–4,02) ^{h,w}	На 4 менше на 1000 пацієнтів на рік (на 9 менше – на 1 більше) ^{ij}	Середня	Критична

К-ть досліджень	Оцінка достовірності						К-ть пацієнтів		Ефективність		Достовірність	Значущість
	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Інші чинники	4-місячна схема щоденного приймання рифампіцину	9-місячна схема щоденного приймання ізоніазиду	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)		
Смертність (від усіх причин) серед дітей під час лікування (оцінка на основі даних РКД)												
1	Рандомізовані дослідження ^{s,t}	Суттєвий ^y	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	1/422 (0,2%)	0/407 (0,0%)	СР 2,89 (0,12–70,82) ^{h,m}	На 2 більше на 1000 (на 2 менше – на 7 більше) ^{n,y}	Середня	Критична
Смертність (пов'язана з прийманням препарату) серед дітей під час лікування (оцінка на основі даних РКД)												
1	Рандомізовані дослідження ^{s,t}	Суттєвий ^y	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	0/422 (0,0%)	0/407 (0,0%)	СР 0,96 (0,02–48,50) ^{h,m}	На 0 менше на 1000 (на 1 менше – на 1 більше) ^{n,y}	Середня	Критична
Небажані явища (3–5 ступеня) у дітей (оцінка на основі даних РКД)												
1	Рандомізовані дослідження ^{s,t}	Суттєвий ^y	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	1/422 (0,2%)	1/407 (0,2%)	СР 0,96 (0,06–15,37) ^h	На 0 менше на 1000 (на 6 менше – на 7 більше) ^{n,y}	Середня	Критична
Небажані явища (пов'язані зі ступенями 3–5) у дітей (оцінка на основі даних РКД)												
1	Рандомізовані дослідження ^{s,t}	Суттєвий ^y	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	0/422 (0,0%)	0/407 (0,0%)	СР 0,96 (0,02–48,50) ^{h,m}	На 0 менше на 1000 (на 1 менше – на 1 більше) ^{n,y}	Середня	Критична
Завершення лікування (будь-коли) серед дітей (оцінка на основі даних РКД)												
1	Рандомізовані дослідження ^{s,t}	Суттєвий ^q	Несуттєва	Несуттєва ^f	Несуттєва	Немає	365/422 (86,5%)	314/407 (77,1%)	СР 1,12 (1,05–1,20) ^h	На 136 більше на 1000 (більше на 79–193) ^{n,z}	Середня	Важливо
Захворюваність на активну форму ТБ (підтверджена мікробіологічно) серед ВІЛ-позитивних дорослих (період спостереження: у середньому 28 місяців; оцінка на основі даних РКД)												
1 а	Рандомізовані дослідження ^{b,c}	Суттєвий ^d	Несуттєва	Несуттєва ^f	Суттєва ^{aa}	Немає	1/132 ^{ab,g}	0/138 ^{ab}	Співвідношення частот и 2,88 (0,12–70,67) ^{h,w}	На 8 більше на 1000 пацієнтів на рік (на 7 менше – 22 більше) ^{ac}	Низька	Критична

К-ть досліджень	Оцінка достовірності						К-ть пацієнтів		Ефективність		Достовірність	Значущість
	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Інші чинники	4-місячна схема щоденного приймання рифампіцину	9-місячна схема щоденного приймання ізоніазиду	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)		
Захворюваність на активну форму ТБ (усіх форм) серед ВІЛ-позитивних дорослих (період спостереження: у середньому 28 місяців; оцінка на основі даних РКД)												
1 ^a	Рандомізовані дослідження ^{b,c}	Суттєвий ^d	Несуттєва	Несуттєва ^f	Суттєва ^{aa}	Немає	1/132 ^{ab,g}	2/138 ^{ab,g}	Співвідношення частоти 0,48 (0,04–5,29) ^h	На 7 менше на 1000 пацієнтів на рік (на 32 менше – 18 більше) ^{ac}	Низька	Критична
Небажані явища (ступені 3–5) у ВІЛ-позитивних дорослих (оцінка на основі даних РКД)												
2	Рандомізовані дослідження ^{b,c}	Суттєва ^d	Несуттєва	Несуттєва ^f	Суттєва ^{aa}	Немає	2/130 (1,5%) ^{ab,ad}	8/138 (5,8%) ^{ab,ad}	СР 0,27 (0,06–1,23) ^h	На 43 менше на 1000 (на 87 менше – 2 більше) ^{ac}	Низька	Критична
Небажані явища (пов'язані зі ступенями 3–5) у ВІЛ-позитивних дорослих (оцінка на основі даних РКД)												
2	Рандомізовані дослідження ^{b,c}	Суттєва ^d	Несуттєва	Несуттєва ^f	Суттєва ^{aa}	Немає	1/130 (0,8%) ^{ab,ad}	5/138 (3,6%) ^{ab,ad}	СР 0,21 (0,03–1,79) ^h	На 29 менше на 1000 (на 63 менше – 6 більше) ^{ac}	Низька	Критична

ДІ — довірчий інтервал; СР — співвідношення ризиків

Пояснення

- ^a Група з розробки настанов вирішила, що для оцінки ефективності об'єднані результати фази 2 і фази 3 вважатимуться одним дослідженням, оскільки для обох фаз, проведених однією дослідницькою групою, використовувався один і той самий протокол, навіть попри те, що кількість сайтів збільшилась у фазі 3. Хоча через це оцінку якості було знижено, Група з розробки настанов зазначила, що немає підстав робити висновок про невідповідність, оскільки було проведено лише одне дослідження. Бажано випробувати підхід в інших дослідженнях. Щодо небажаних явищ, дослідження можна розглядати як два окремі клінічні дослідження.
- ^b Відкриті клінічні дослідження фази 2 (54) і фази 3 (52), проведені в дев'яти країнах, у межах яких дорослі з латентною туберкульозною інфекцією отримували лікування за 4-місячною схемою щоденного приймання рифампіцину або 9-місячною схемою щоденного приймання ізоніазиду. Первинним результатом дослідження фази 2 була частота виникнення небажаних явищ 3–5 ступеня (дизайн на основі переваги), а вторинними — завершення лікування й частота розвитку активної форми ТБ протягом 28 місяців після рандомізації. Первинним результатом дослідження фази 3 була мікробіологічно підтверджена активна форма ТБ протягом 28 місяців після рандомізації (дизайн не меншої ефективності), а вторинними результатами — клінічно діагностована активна форма ТБ, небажані явища 3–5 ступеня та завершення лікування. Результати лікування активної форми ТБ та небажаних явищ оцінювалися в сліпому режимі незалежними комісіями в складі трьох експертів; завершення лікування оцінювали на основі кількості таблеток під час планових контрольних візитів.
- ^c Якщо порівнювати показники досліджень фази 2 і фази 3 із залученням дорослих, не було суттєвих змін у рекомендаціях або профілюванні ризику реактивації латентної форми ТБ з погляду оцінки «підвищеного ризику реактивації». Рандомізація в обох дослідженнях була стратифікована за місцем проведення, а також централізовано рандомізована за допомогою комп'ютера. Пацієнти були рандомізовані 1:1 у блоки різної тривалості (від 2 до 8) з прийманням ізоніазиду або рифампіцину.
- ^d Відкритий дизайн, але кінцеві точки активної форми ТБ і небажані явища оцінювалися в сліпому режимі незалежними комісіями, що склалися з трьох експертів. Було 18 виключень за протоколом серед тих, хто був рандомізований у групу ізоніазиду, і 19 виключень за протоколом серед тих, хто був рандомізований у групу рифампіцину. Ці виключення за протоколом були пов'язані з контактуванням у побуті з хворим на ТБ із резистентністю до ізоніазиду або рифампіцину (доведено після рандомізації). Дев'ять осіб, рандомізованих у групу ізоніазиду, і п'ять осіб, рандомізованих у групу рифампіцину, відкликали свою згоду після рандомізації. Група з розробки настанов вирішила знизити оцінку на один рівень, оскільки відкритий дизайн дослідження, імовірно, призвів до систематичної помилки, пов'язаної з перебігом дослідження.
- ^e 3-поміж осіб, які були рандомізовані в групу ізоніазиду та сформували модифіковану популяцію рандомізованих пацієнтів, 260 осіб вибули з дослідження. 3-поміж осіб, які були рандомізовані в групу

- рифампіцину та сформували модифіковану популяцію рандомізованих пацієнтів, 245 осіб вибули з дослідження. У модифікованій популяції рандомізованих пацієнтів 7,4% пацієнтів було втрачено для подальшого спостереження.
- f Оцінку не було знижено за показником «Опосередкованість», але Група з розробки настанов зазначила, що в межах дослідження було проведено порівняння схеми 4R зі схемою 9H і, отже, не було охоплено всі інші порівняння PICO, особливо зі схемою 6H, що є найбільш поширеним стандартним підходом до профілактики ТБ. Деякі сайти дослідження були регіонами з низьким рівнем захворюваності на ТБ, для яких вже є рекомендація ВООЗ щодо використання схеми 4R.
- g Усі активні випадки ТБ спостерігалися в межах дослідження фази 3 (52).
- h Нескоригована оцінка.
- i Різницю в показниках оцінювали за моделлю Пуассона з використанням узагальнених оціночних рівнянь, де $\text{link} = \text{'log'}$ і як зміщення включено логарифм людино-годин. Для врахування кореляції між учасниками з одного домогосподарства було використано взаємозамінну кореляційну структуру з робастними стандартними помилками.
- j Значення наведено за таблицею 3 з (52). Значення також охоплюють результати дослідження фази 2 (54).
- k Знаменники репрезентують об'єднані показники вибірки для оцінки безпеки фази 2 (54) і фази 3 (52), як зазначено в додаткових таблицях S2 і S3 в публікації за результатами фази 3. У дослідженні фази 2 вибірку для оцінки безпеки було сформовано з 396 учасників, які отримували ізоніазид, і 393 учасників, які отримували рифампіцин; у дослідженні фази 3 вибірку для оцінки безпеки було сформовано з 2809 пацієнтів, які отримували ізоніазид, і 2887 пацієнтів, які отримували рифампіцин.
- l Усі летальні випадки сталися в межах дослідження фази 3 (52).
- m Для обчислення співвідношення ризиків була використана поправка на нульову клітинку (0,5).
- n Різницю ризиків оцінювали за допомогою моделі біноміального розподілу з тотожним зв'язком і узагальненими оціночними рівняннями. Для врахування кореляції між пацієнтами з однієї сім'ї використовували взаємозамінну кореляційну структуру з робастними стандартними помилками. Якщо в одній або обох групах не відбувалося жодних подій, довірчі інтервали обчислювали на основі (56).
- o Щодо небажаних явищ у межах дослідження фази 2 (54), у 10 пацієнтів, які отримували рифампіцин, виникли небажані явища 3–5 ступеня, що призвело до повного скасування препарату, з них 7 випадків вважалися можливо/імовірно пов'язаними з досліджуванним препаратом; у 19 пацієнтів, які отримували ізоніазид, виникли небажані явища 3–5 ступеня, що призвело до повного скасування препарату, з яких 16 випадків вважалися можливо/імовірно пов'язаними з досліджуванним препаратом. Щодо небажаних явищ у межах дослідження фази 3 (52), у 43 пацієнтів, які отримували рифампіцин, виникли небажані явища 3–5 ступеня, що призвело до постійного скасування препарату, з них 24 випадки вважалися можливо/імовірно пов'язаними з досліджуванним препаратом; у 100 пацієнтів, які отримували ізоніазид, виникли небажані явища 3–5 ступеня, що призвело до постійного скасування препарату, з них 59 випадків були визнані можливо/імовірно пов'язаними з досліджуванним препаратом.
- p Також охоплено дослідження фази 1 (55), відкрите рандомізоване одноцентрове дослідження, у межах якого оцінювалися переваги 4-місячної схеми щоденного приймання рифампіцину порівняно з 9-місячною схемою щоденним прийманням ізоніазиду для завершення лікування.
- q Відкрите дослідження, оцінка дотримання вимог лікування без засліплення на основі підрахунку таблеток під час щомісячних контрольних візитів.
- r Чисельник і знаменник отримані з досліджень фази 1 (55), фази 2 (54) і фази 3 (52). Завершенням лікування вважалось приймання щонайменше 80% призначених доз (тобто щонайменше 96 таблеток рифампіцину або 216 таблеток ізоніазиду). У дослідженні фази 1 лікування завершили 44 з 58 осіб, рандомізованих у групу ізоніазиду, і 53 з 58 осіб, рандомізованих у групу рифампіцину. У дослідженні фази 2 лікування завершили 254 з 427 осіб, рандомізованих у групу ізоніазиду, і 328 з 420 осіб, рандомізованих у групу рифампіцину. У дослідженні фази 3 лікування завершили 1890 з 2989 осіб, рандомізованих у групу ізоніазиду, і 2382 з 3023 осіб, рандомізованих у групу рифампіцину.
- s Відкрите дослідження не меншої ефективності, проведене в семи країнах, у якому діти з латентною туберкульозною інфекцією отримували лікування за 4-місячною схемою приймання рифампіцину або 9-місячною схемою приймання ізоніазиду з урахуванням частоти виникнення небажаних явищ 3–5 ступеня під час лікування. Вторинними результатами були випадки мікробіологічно підтвердженої активної форми ТБ протягом 16 місяців після рандомізації і завершення схеми лікування. Результати лікування активної форми ТБ та небажаних явищ оцінювалися в сліпом режимі незалежними комісіями в складі двох або трьох експертів; завершення лікування оцінювали на основі кількості таблеток під час планових контрольних візитів (53).
- t Рандомізація в межах дослідження із залученням дітей була стратифікована за країнами, а також централізовано рандомізована за допомогою комп'ютера. Пацієнти були рандомізовані 1:1 у блоки різної тривалості (від 2 до 8) з прийманням ізоніазиду або рифампіцину. Залучення й рандомізація в цьому дослідженні проводились окремо від досліджень із залученням дорослих.
- e 3-поміж осіб, які були рандомізовані в групу ізоніазиду та сформували модифіковану популяцію рандомізованих пацієнтів, 260 осіб вибули з дослідження. 3-поміж осіб, які були рандомізовані в групу рифампіцину та сформували модифіковану популяцію рандомізованих пацієнтів, 5 осіб вибули з дослідження. 3-поміж усіх дітей, які сформували модифіковану групу рандомізованих пацієнтів, 1,3% осіб вибули з дослідження.
- v Відкритий дизайн, але кінцеві точки активної форми ТБ і небажані явища оцінювалися в сліпом режимі незалежними комісіями, що склалися з двох або трьох експертів відповідно. Було 9 виключень за протоколом серед тих, хто був рандомізований у групу ізоніазиду, і 6 виключень за протоколом серед тих, хто був рандомізований у групу рифампіцину. Ці виключення за протоколом були пов'язані з негативним результатом шкірного туберкулінового тесту наприкінці періоду допустимого відхилення від графіка (через два місяці після експозиції). Група з розробки настанов вирішила знизити оцінку на один рівень через відкритий дизайн, а також через те, що деякі сайти не мали високого тягаря захворюваності.
- w Для обчислення співвідношення частоти була використана поправка на нульову клітинку (0,5).
- x Значення, наведені в тексті дослідження із залученням дітей (53).
- y Значення, наведені в таблиці 3 дослідження із залученням дітей (53).
- z Значення, наведені в таблиці 2 дослідження із залученням дітей (53).
- aa Аналіз підгруп у межах рандомізованих досліджень, у яких брала участь відносно невелика кількість ВІЛ-інфікованих пацієнтів порівняно з усіма пацієнтами, включеними в дослідження.
- ab Знаменники охоплюють ВІЛ-позитивних пацієнтів, про статус яких було відомо на момент рандомізації, як зазначено в додатковій таблиці S1 дослідження фази 3 із залученням дорослих (52), а також пацієнтів, яким діагноз було встановлено після рандомізації в результаті оцінки вихідного стану. Це 130 пацієнтів і 8 пацієнтів, рандомізованих у групу ізоніазиду, яким було діагностовано ВІЛ на момент рандомізації та після неї, відповідно; а також 125 пацієнтів і 7 пацієнтів, рандомізованих у групу рифампіцину, яким було діагностовано ВІЛ на момент рандомізації та після неї, відповідно. У результаті наміри щодо лікування змінилися й становили 132 для рифампіцину та 138 для ізоніазиду. 3-поміж ВІЛ-позитивних пацієнтів, рандомізованих у групу рифампіцину, 2 не отримали жодної дози терапії. Таким чином, розмір вибірки для оцінки безпеки становив 130 для рифампіцину та 138 для ізоніазиду.
- ac Нескоригована абсолютна оцінка.
- ad Серед пацієнтів, які отримували рифампіцин і входили до вибірки для оцінки безпеки, 6 пацієнтів були ВІЛ-позитивними у дослідженні фази 2, а 124 пацієнти були ВІЛ-позитивними у дослідженні фази 3. Усі небажані явища 3–5 ступеня серед пацієнтів, які отримували рифампіцин, спостерігалися в дослідженні фази 3. У двох пацієнтів виникло небажане явище 3–5 ступеня під час застосування

рифампіцину, що призвело до повного скасування досліджуваного препарату, і лише 1 випадок було визнано можливо/імовірно пов'язаним із прийманням досліджуваного препарату. Серед пацієнтів, які отримували ізоніазид і входили до вибірки для оцінки безпеки, 7 пацієнтів були ВІЛ-позитивними у дослідженні фази 2, а 131 пацієнт був ВІЛ-позитивним у дослідженні фази 3. В одного пацієнта у дослідження фази 2 та 7 пацієнтів у дослідженні фази 3, які отримували ізоніазид, виникло побічне явище 3–5 ступеня, що призвело до повного скасування досліджуваного препарату. В одного пацієнта в дослідженні фази 2 і в 4 пацієнтів у дослідженні фази 3 такі події були визнані можливо/імовірно пов'язаними з прийманням досліджуваного препарату.

РІСО 7. Чи безпечно запобігає захворюванню на ТБ 1-місячний курс щоденного приймання рифапентину з ізоніазидом у людей різного віку, які мають ризик захворіти на ТБ, порівняно з іншими рекомендованими схемами профілактики ТБ?

Популяція: ЛЖВ із підвищеним ризиком захворювання на активну форму ТБ

Загальна якість: низька

Список літератури: (див. посилання 57)^a

К-ть досліджень	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Оцінка достовірності				Інші чинники	К-ть пацієнтів		Ефективність		Достовірність	Значущість
			Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	1-місячна схема щоденного приймання рифапентину плюс ізоніазид		9-місячна схема щоден. прийманн	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)			
Захворюваність на активну форму ТБ (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД (популяція мІТТ); дані про смертність із невідомих причин або не пов'язану з ТБ цензуровано)													
1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^{b,c}	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	29/1488 (1,9%)	26/1498 (1,7%)	Різниця в показниках захворюваності на 100 людино-років 0,058 (від -0,240 до 0,350)	–	Низька	Критична	
Захворюваність на активну форму ТБ серед учасників, які не отримували АРТ на момент включення в дослідження (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД (популяція мІТТ); дані про смертність із невідомих причин або не пов'язані з ТБ цензуровано)													
1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^{b,c}	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	17/740 (2,3%)	15/746 (2,0%)	Різниця в показниках захворюваності на 100 людино-років 0,07 (від -0,37 до 0,51)	–	Низька	Критична	
Захворюваність на активну форму ТБ серед учасників із позитивним результатом ШТТ або ІГРА на момент включення в дослідження (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД (популяція мІТТ); дані про смертність із невідомих причин або не пов'язані з ТБ цензуровано)													
1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^{b,c}	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	9/337 (2,7%)	10/349 (2,9%)	Різниця в показниках захворюваності на 100 людино-років -0,069 (від -0,830 до 0,690)	–	Низька	Критична	

Захворюваність на бактеріологічно підтверджену форму ТБ (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД (популяція мІТТ); дані про смертність із невідомих причин або не пов'язані з ТБ цензуровано)

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^{c,e}	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	18/1488 (1,2%)	14/1498 (0,9%)	Різниця в показниках захворюваності на 100 людино-років 0,08 (від -0,15 до 0,31)	–	Низька	Критична
---	---------------------------	-------------------------	-----------	----------------------	-----------	-------	----------------	----------------	--	---	--------	----------

Час до встановлення діагнозу ТБ або смерті, пов'язаної з ТБ, у зіставленні з іншими випадками смерті, що розглядаються як паралельні ризики (період спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД (популяція мІТТ))

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^f	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	1488 учасників	1498 учасників	КР 1,10 (0,65–1,87) [Час до встановлення діагнозу ТБ або смерті, пов'язаної з ТБ, у зіставленні з іншими випадками смерті, що розглядаються як паралельні ризики]	На 2 більше на 1000 (на 6 менше – на 15 більше) На 2 більше на 1000 (на 6 менше – на 15 більше)	Низька	Критична
							–	1,7%				

Захворюваність на активну форму ТБ або смерть із невідомої причини (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД (популяція мІТТ))^h

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ⁱ	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	32/1488 (2,2%)	33/1498 (2,2%)	Різниця в показниках захворюваності на 100 людино-років -0,023 (від -0,350 до 0,300)	в	–	Низька	Критична
---	---------------------------	-----------------------	-----------	----------------------	-----------	-------	----------------	----------------	--	---	---	--------	----------

Захворюваність на активну форму ТБ або смерть із невідомої причини (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД (популяція без відхилень від протоколу))

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ⁱ	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	31/1456 (2,1%)	29/1381 (2,1%)	Різниця в показниках захворюваності на 100 людино-років 0,021 (від -0,300 до 0,340)	в	–	Низька	Критична
---	---------------------------	-----------------------	-----------	----------------------	-----------	-------	----------------	----------------	---	---	---	--------	----------

Захворюваність на активну форму ТБ або смерть із будь-якої причини (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД (популяція мІТТ))

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^c	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	45/1488 (3,0%)	51/1498 (3,4%)	Різниця в показниках захворюваності на 100 людино-років -0,13 (від -0,52 до 0,27)	–	Низька	Критична
---	---------------------------	-----------------------	-----------	----------------------	-----------	-------	-------------------	-------------------	---	---	--------	----------

Час до настання смерті з будь-якої причини (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД)

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ⁱ	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	1488 учасників	1498 учасників	КР 0,75 (від 0,42 до 1,31) [Час до настання смерті з будь-якої причини]	На 5 менше на 1000 (менше на 11 – на 6 більше)	Низька	Критична
							–	1,9% ^{9j}		На 5 менше на 1000 (менше на 11 – на 6 більше)		

Час до настання смерті через ТБ (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД)

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^c	Несуттєва	Суттєва ^d	Суттєва ^k	Немає	3/1488 (0,2%)	3/1498 (0,2%)	КР 1,00 (від 0,20 до 4,93)	На 0 менше на 1000 (на 2 менше – на 8 більше)	Дуже низька	Критична
---	---------------------------	-----------------------	-----------	----------------------	----------------------	-------	------------------	------------------	----------------------------	---	-------------	----------

Небажані явища (нудота, блювання, висипка, гарячка, пов'язана з прийманням препарату, підвищення рівня печінкових ферментів і периферійна нейропатія 3 ступеня або вище) (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД)

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^c	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	44/1488 (3,0%)	52/1498 (3,5%)	СР 0,86 (від 0,58 до 1,27)	На 5 менше на 1000 (менше на 15 – на 9 більше)	Низька	Критична
---	---------------------------	-----------------------	-----------	----------------------	-----------	-------	-------------------	-------------------	----------------------------	--	--------	----------

Серйозні небажані явища (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД)

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^c	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	83/1488 (5,6%)	108/1498 (7,2%)	СР 0,79 (від 0,59 до 1,04)	На 15 менше на 1000 (менше на 30 – на 3 більше)	Низька	Критична
---	---------------------------	-----------------------	-----------	----------------------	-----------	-------	----------------	-----------------	----------------------------	---	--------	----------

Завершення лікування (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД)

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^{c,m}	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	1444/1488 (97,0%)	1341/1498 (89,5%)	СР 1,04 (від 0,99 до 1,10)	На 36 більше на 1000 (на 9 менше – на 90 більше)	Низька	Критична
---	---------------------------	-------------------------	-----------	----------------------	-----------	-------	-------------------	-------------------	----------------------------	--	--------	----------

Завершення лікування серед учасників, які не отримували АРТ на момент включення в дослідження (спостереження: у середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД)

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^{c,m}	Несуттєва	Суттєва ^d	Несуттєва	Немає	720/740 (97,3%)	656/743 (88,3%)	СР 1,05 (від 0,97 до 1,14)	На 44 більше на 1000 (на 26 менше – на 124 більше)	Низька	Критична
---	---------------------------	-------------------------	-----------	----------------------	-----------	-------	-----------------	-----------------	----------------------------	--	--------	----------

Виникнення резистентності до ізоніазиду в осіб із підтвердженим ТБ і тестами на чутливість до препарату (спостереження: середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД)

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^c	Несуттєва	Дуже суттєва ^{d,n}	Дуже суттєва ^o	Немає	2/14 (14,3%)	1/12 (8,3%)	СР 1,63 (від 0,17 до 15,99)	На 52 більше на 1000 (на 69 менше – на 1000 більше)	Дуже низька	Важливо
---	---------------------------	-----------------------	-----------	-----------------------------	---------------------------	-------	--------------	-------------	-----------------------------	---	-------------	---------

Виникнення резистентності до рифампіцину в осіб із підтвердженим ТБ і тестами на чутливість до препарату (спостереження: середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД)

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^c	Несуттєва	Дуже суттєва ^{d,n}	Дуже суттєва ^o	Немає	1/15 (6,7%)	1/12 (8,3%)	СР 0,81 (від 0,06 до 11,77)	На 16 менше на 1000 (менше на 78 – на 898 більше)	Дуже низька	Важливо
---	---------------------------	-----------------------	-----------	-----------------------------	---------------------------	-------	-------------	-------------	-----------------------------	---	-------------	---------

Виникнення резистентності до етамбутолу в осіб із підтвердженим ТБ і тестами на чутливість до препарату

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^c	Несуттєва	Дуже суттєва ^{d,n}	Дуже суттєва ^o	Немає	0/7 (0,0%)	1/7 (14,3%)	Не підлягає оцінці		Дуже низька	Важливо
---	---------------------------	-----------------------	-----------	-----------------------------	---------------------------	-------	------------	-------------	--------------------	--	-------------	---------

Виникнення резистентності до піразинаміду в осіб із підтвердженим ТБ і тестами на чутливість до препарату (спостереження: середньому протягом 3 років; оцінка на основі даних РКД)

1	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^c	Несуттєва	Дуже суттєва ^{d,n}	Дуже суттєва ^o	Немає	0/6 (0,0%)	0/6 (0,0%)	Не підлягає оцінці	Дуже низька	Важливо
---	---------------------------	-----------------------	-----------	-----------------------------	---------------------------	-------	------------	------------	--------------------	-------------	---------

ДІ — довірчий інтервал; КР — коефіцієнт ризиків; СР — співвідношення ризиків

Пояснення

- a Рандомізоване відкрите дослідження не меншої ефективності фази 3 для порівняння ефективності й безпеки 1-місячної схеми щоденного приймання рифапентину плюс ізоніазид (група 1-місячної схеми) і 9-місячної схеми приймання тільки ізоніазиду (група 9-місячної схеми) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які проживали в регіонах із високим рівнем захворюваності на ТБ або мали ознаки латентної туберкульозної інфекції. Первинною кінцевою точкою був первинний діагноз ТБ або смерть від ТБ чи невідомої причини. Не меншу ефективність було б продемонстровано, якби верхня межа 95% довірчого інтервалу для міжгрупової різниці в кількості подій на 100 людино-років була меншою ніж 1,25. Приблизно у 80% учасників не було підтверджено ТБ. До участі в дослідженні допускалися особи віком ≥ 13 років, які не були вагітними або жінками, що годують груддю. Загальна захворюваність на ТБ, що спостерігалася в межах дослідження, була нижчою, ніж очікувалося. Кількість пацієнтів із рівнем CD4+ < 250 клітин/мм³ була невеликою, і в цій групі не було виявлено ані переваг, ані недоліків 1-місячної схеми лікування.
- b Дані про невідому причину смерті було цензуровано в межах аналізу, що може спричинити систематичну помилку в оцінці різниці в показниках захворюваності, якщо деякі з цих смертей були пов'язані з ТБ (залежне цензування).
- c Група з розробки настанов вирішила знизити оцінку на один рівень, оскільки відкритий дизайн дослідження, імовірно, призвів до систематичної помилки, пов'язаної з перебігом дослідження. Оцінку не було знижено за показником «Опосередкованість», але Група з розробки настанов зазначила, що в межах дослідження було проведено порівняння схеми 1НР зі схемою 9Н і, отже, не було охоплено всі інші порівняння РІСО, особливо зі схемою 6Н, що є найбільш поширеним стандартним підходом до профілактики ТБ. Група з розробки настанов зазначила, що немає змоги оцінити невідповідність, оскільки було проведено лише одне дослідження; бажано отримати результати більшої кількості досліджень.
- d Дослідження проводилося лише із залученням ЛЖВ, а не всіх людей із ризиком активної форми ТБ.
- e Дані про випадки ймовірного діагнозу ТБ та смерті за відсутності бактеріологічно підтвердженого ТБ було цензуровано на момент події.
- f Якщо зовнішні рецензенти в сліпому режимі визначали, що причина смерті невідома або не пов'язана з ТБ, такий випадок розглядався як паралельний ризик, а не кінцева точка. Деякі з таких випадків насправді могли бути пов'язані з ТБ, що могло вплинути на оцінку.
- g Частка подій серед контрольних груп.
- h Популяція без відхилень від протоколу складалася з усіх учасників, які завершили лікування, померли або отримали діагноз ТБ під час лікування.
- i Випадки смерті було проаналізовано зовнішніми рецензентами в сліпому режимі. Невідомі причини смерті було включено як кінцеву точку, але неправильна класифікація причини смерті може спотворити оцінку.
- j У групі 1-місячної схеми був 21 випадок смерті, 3 з них були пов'язані з ТБ. У групі 9-місячної схеми було 28 смертей, 3 з них були пов'язані з ТБ.
- k Невелика кількість подій.
- l Різниця в показниках захворюваності на 100 людино-років становить 0,00 (від -0,10 до 0,10).
- m Оцінка на основі даних, отриманих від учасників під час візитів до клініки.
- n Резистентність може бути пов'язана з інфекційним штамом і не потребувати негайного втручання.
- o Невелика вибірка бактеріологічно підтверджених випадків ТБ з результатами тесту на чутливість до препарату.

PICO 8. Чи слід пропонувати 3-місячну схему щотижневого приймання рифапентину й ізоніазиду як альтернативу монотерапії ізоніазидом для лікування ТБІ в країнах із високим рівнем захворюваності на ТБ?

3-місячна схема щотижневого приймання рифапентину плюс ізоніазид або щоденна монотерапія ізоніазидом для лікування ТБ в дорослих із ВІЛ-інфекцією

Популяція: дорослі з ВІЛ

Порівняння: 6- або 9-місячна схема монотерапії ізоніазидом

Загальна якість: висока

Оцінка якості							К-ть пацієнтів		Ефективність		Якість	Значущість
К-ть досліджень	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Інші чинники	3-місячна схема щотижневого приймання рифапентину + ізоніазид	6- або 9-місячна схема приймання ізоніазиду	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)		
Активна форма ТБ												
2 (58,59)	РДК	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва ^a	Суттєва ^b	Немає	26/534 (4,9%)	28/520 (5,4%)	СР 0,733 (0,234; 2,295)	На 14 менше на 1000 (на 41 менше – на 70 більше)	Середня	Критично
Смертність від усіх причин												
2 (58,59)	РДК	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва ^a	Суттєва ^b	Немає	23/535 (4,3%)	30/513 (5,8%)	СР 0,746 (0,438; 1,270)	На 15 менше на 1000 (на 16 більше – на 33 менше)	Середня	Важливо
Небажані явища будь-якого типу (III або IV ступеня)												
2 (58,59)	РДК	Суттєвий ^c	Несуттєва	Несуттєва ^a	Несуттєва	Немає	39/535 (7,3%)	59/513 (11,5%)	СР 0,627 (0,426; 0,921)	На 43 менше на 1000 (менше на 9–66)	Середня	Критично
Гепатотоксичність												
2 (58,59)	РДК	Несуттєвий ^d	Несуттєва	Несуттєва ^a	Несуттєва	Немає	8/535 (1,5%)	30/513 (5,8%)	СР 0,256 (0,118; 0,553)	На 44 менше на 1000 (менше на 26–52)	Висока	Критично
Медикаментозно-стійкий ТБ												
2 (58,59)	РДК	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва ^a	Дуже суттєва ^e	Немає	3/534 (0,6%)	1/520 (0,2%)	СР 2,001 (0,259; 15,436)	На 2 більше на 1000 (на 1 менше – на 28 більше)	Низька	Важливо

Показник завершення												
2 (58,59)	РДК	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва ^a	Несуттєва	Немає	497/534 (93,1%)	397/520 (76,3%)	СР 1,255 (1,014; 1,553)	На 195 більше на 1000 (більше на 11– 422)	Висока	Критично

- ^a Хоча одне з досліджень проводилося в країнах із низьким рівнем захворюваності на ТБ, малоймовірно, що це вплинуло на показник відносної ефективності рифапентину + ізоніазиду порівняно з монотерапією ізоніазидом. Оцінку не знижено.
- ^b 95% ДІ і відносної, і абсолютної ефективності враховують помітну користь і шкоду в разі застосування схеми ЗНР.
- ^c Обидва дослідження були відкритими, що могло призвести до похибки вибіркового спостереження небажаних явищ.
- ^d Хоча дослідження були відкритими, малоймовірно, що це вплинуло на виявлення гепатотоксичності, яку зазвичай виявляють шляхом об'єктивного вимірювання (наприклад, за аналізами крові). Оцінку не знижено.
- ^e Дуже низька частота подій. b Верхню межу 95% ДІ і відносної, і абсолютної ефективності було визначено з урахуванням помітної користі та шкоди в разі застосування схеми ЗНР. Оцінку знижено на два рівні.

3-місячна схема щотижневого приймання рифапентину плюс ізоніазид або щоденна монотерапія ізоніазидом для лікування ТБІ в дорослих без ВІЛ-інфекції

Популяція: дорослі без ВІЛ

Порівняння: 6- або 9-місячна схема монотерапії ізоніазидом

Загальна якість: помірна

К-ть досл.	Дизайн досл.	Оцінка якості					Інші чинники	К-ть пацієнтів		Ефективність		Якість	Значущість
		Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	3-місячна схема щомісячн. приймання рифапентину + ізоніазид		6- або 9-місячна схема приймання ізоніазиду	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)			
Активна форма ТБ													
1 (60)	РКД	Несуттєвий	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва ^b	Немає	7/3986 (0,2%)	15/3745 (0,4%)	СР 0,438 (0,179; 1,074)	На 2 менше на 1000 (менше на 0–3)	Середня	Критична	
Смертність від усіх причин													
1 (60)	РКД	Несуттєвий	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва ^c	Немає	31/3986 (0,8%)	39/3759 (1,0%)	СР 0,740 (0,462; 1,183)	На 3 менше на 1000 (на 2 більше — на 6 менше)	Середня	Важливо	
Небажані явища будь-якого типу (III або IV ступеня)													
1 (60)	РКД	Суттєвий ^d	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва	Немає	229/4040 (5,7%)	244/3759 (6,5%)	СР 0,873 (0,733; 1,040)	На 8 менше на 1000 (на 3 більше — на 17 менше)	Низька	Критична	
Гепатотоксичність													
1 (60)	РКД	Несуттєвий ^e	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва	Немає	18/4040 (0,4%)	103/3759 (2,7%)	СР 0,163 (0,099; 0,268)	На 23 менше на 1000 (менше на 20–25)	Середня	Критична	
Медикаментозно-стійкий ТБ													
1 (60)	РКД	Несуттєвий	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва ^c	Немає	1/3986 (0,0%)	2/3745 (0,1%)	СР 0,470 (0,043; 5,179)	На 0 менше на 1000 (на 1 менше – на 2 більше)	Середня	Важливо	
Показник завершення													
1 (60)	РКД	Несуттєвий	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва	Немає	3273/3985 (82,1%)	2585/3745 (69,0%)	СР 1,190 (1,159; 1,221)	На 131 більше на 1000 (більше на 110–153)	Середня	Критична	

^a Не проведено порівняння із 6-місячною схемою приймання ізоніазиду. Дослідження охоплювало 2,7% ВІЛ-позитивних учасників. Хоча дослідження проводилося в країнах із низьким рівнем захворюваності на ТБ, малоймовірно, що це вплинуло на показник відносної ефективності рифапентину + ізоніазиду порівняно з монотерапією ізоніазидом. Оцінку знижено на один рівень.

- ь Хоча 95% ДІ СР є широким, кількість подій була невеликою, а ДІ абсолютної ефективності — вузьким. Результат також відповідав попередньо визначеним межах не меншої ефективності. Оцінку не знижено.
- с Хоча 95% ДІ СР є широким, кількість подій була невеликою, а ДІ абсолютної ефективності — вузьким. Оцінку не знижено.
- д Відкритий дизайн дослідження міг призвести до похибки вибіркового спостереження.
- е Хоча дослідження було відкритим, малоймовірно, що це вплинуло на виявлення гепатотоксичності, яку зазвичай виявляють шляхом об'єктивного вимірювання (наприклад, за аналізами крові). Оцінку не знижено.

3-місячна схема щотижневого приймання рифапентину плюс ізоніазид або щоденна монотерапія ізоніазидом для лікування ТБІ в дітей і підлітків

Популяція: діти й підлітки Порівняння: 6- або 9-місячна схема приймання ізоніазиду

Загальна якість: помірна

К-ть досліджень	Дизайн досл.	Ризик систематичної помилки	Оцінка якості				Інші чинники	К-ть пацієнтів		Ефективність		Якість	Значущість
			Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	3-місячна схема щомісячн. приймання рифапентину + ізоніазид		6- або 9-місячна схема приймання ізоніазиду	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)			
Активна форма ТБ													
1 (61)	РКД	Несуттєвий	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва ^b	Немає	0/471 (0,0%)	3/434 (0,7%)	СР 0,132 (0,007; 2,542)	На 6 менше на 1000 (на 7 менше – на 11 більше)	Середня	Критична	
Смертність від усіх причин													
1 (61)	РКД	Несуттєвий	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва ^c	Немає	0/539 (0,0%)	2/493 (0,4%)	СР 0,183 (0,009; 3,802)	На 3 менше на 1000 (на 4 менше – на 11 більше)	Середня	Важливо	
Небажані явища будь-якого типу (III або IV ступеня)													
1 (61)	РКД	Суттєвий ^d	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва ^c	Немає	7/539 (1,3%)	8/493 (1,6%)	СР 0,875 (0,320; 2,396)	На 2 менше на 1000 (на 11 менше – на 23 більше)	Низька	Критична	
Гепатотоксичність													
1 (61)	РКД	Несуттєвий ^e	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва	Немає	0/539 (0,0%)	0/493 (0,0%)	Неможливо оцінити	На 0 менше на 1000 (на 4 менше – на 4 більше)	Середня	Критична	
Медикаментозно-стійкий ТБ													
0									Неможливо оцінити		–	Важливо	
Показник завершення													
1 (61)	РКД	Несуттєвий	Несуттєва	Суттєва ^a	Несуттєва	Немає	415/471 (88,1%)	351/434 (80,9%)	СР 1,089 (1,030; 1,153)	На 72 більше на 1000 (більше на 24–124)	Середня	Критична	

^a Не проведено порівняння із 6-місячною схемою приймання ізоніазиду. Хоча дослідження проводилося в країнах із низьким рівнем захворюваності на ТБ, малоймовірно, що це вплинуло на показник відносної ефективності рифапентину + ізоніазиду порівняно з монотерапією ізоніазидом. Оцінку знижено на один рівень.

^b Хоча 95% ДІ СР є широким, кількість подій була невеликою, а ДІ абсолютної ефективності — вузьким. Результат також відповідав попередньо визначеним межах не меншої ефективності. Оцінку не знижено.

- с Хоча 95% ДІ СР є широким, кількість подій була невеликою, а ДІ абсолютної ефективності — вузьким. Оцінку не знижено.
- д Відкритий дизайн дослідження міг призвести до похибки вибіркового спостереження.
- е Хоча дослідження було відкритим, малоймовірно, що це вплинуло на виявлення гепатотоксичності, яку зазвичай виявляють шляхом об'єктивного вимірювання (наприклад, за аналізами крові). Оцінку не знижено.

РІСО 9. Чи є профілактичне лікування ТБ ізоніазидом у вагітних і породіль настільки ж безпечним, як і інші схеми профілактичного лікування?

Популяція: профілактична терапія ізоніазидом (ПТІ) порівняно з відсутністю ПТІ або плацебо у вагітних жінок із ВІЛ.

Список літератури:^a (див. посилання 62–65)

Загальна оцінка якості доказів: низька

К-ть досліджень	Оцінка достовірності						К-ть пацієнтів		Ефективність		Достовірність	Значущість
	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Інші чинники	ПТІ	Без ПТІ або плацебо	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)		
Сукупний показник результатів вагітності (низька вага новонародженого, передчасні пологи, мимовільний викидень, мертвонародження або вроджена аномалія)												
1	Рандомізовані дослідження (62)	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^a	Немає	106/449 (23,6%)	78/460 (17,0%)	ВР 1,51 (від 1,09 до 2,10)	На 66 більше на 1000 (більше на 12–131)	Середня	Критична
Сукупний показник результатів вагітності (низька вага новонародженого, передчасні пологи, мимовільний викидень, мертвонародження, неонатальна смертність або вроджена аномалія)												
2	Обсерваційні дослідження (64,65)	Дуже суттєвий ^b	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^a	Немає	43/172 (25,0%)	63/175 (36,0%)	ВР 0,471 (від 0,199 до 0,742)	На 151 менше на 1000 (менше на 259–66)	Дуже низька	Критична
Материнська смертність												
1	Рандомізовані дослідження (62)	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Дуже суттєва ^c	Немає	1/477 (0,2%)	3/479 (0,6%)	СР 0,33 (від 0,03 до 3,21)	На 4 менше на 1000 (на 6 менше – на 14 більше)	Низька	Критична
Материнська смертність												
2	Обсерваційні дослідження (63,64)	Дуже суттєвий ^b	Несуттєва	Несуттєва	Несуттєва	Немає	18/10786 (0,2%)	105/41311 (0,3%)	СР 0,65 (від 0,39 до 1,07)	На 1 менше на 1000 (менше на 2–0)	Низька	Критична
Небажані явища 3–4 ступенів, пов'язані з лікуванням у межах дослідження												
1	Рандомізовані дослідження (62)	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^a	Немає	34/477 (7,1%)	22/479 (4,6%)	СР 1,55 (від 0,92 до 2,61)	На 25 більше на 1000 (на 4 менше – на 74 більше)	Середня	Критична
Гепатотоксичність												
1	Рандомізовані дослідження (62)	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^{a,d}	Немає	18/477 (3,8%)	11/479 (2,3%)	СР 1,64 (від 0,78 до 3,44)	На 15 більше на 1000 (на 5 менше – на 56 більше)	Середня	Критична
Гепатотоксичність												
1	Обсерваційні дослідження (63)	Дуже суттєвий ^e	Несуттєва	Несуттєва	Несуттєва ^f	Немає	30/17015 (0,2%)	114/41227 (0,3%)	СР 1,01 (від 0,68 до 1,51)	На 0 менше на 1000 (на 1 менше – на 1 більше)	Низька	Критична

Припинення приймання досліджуваного препарату через токсичність												
1	Рандомізовані дослідження (62)	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^d	Немає	11/477 (2,3%)	8/479 (1,7%)	СР 1,38 (від 0,56 до 3,40)	На 6 більше на 1000 (на 7 менше – на 40 більше)	Середня	Критична

ДІ — довірчий інтервал; ВР — відносний ризик; СР — співвідношення ризиків

- a Не дотримано вимог щодо оптимального обсягу інформації.
- b Систематична помилка через викривлення вважається серйозною. Не повністю враховано чинники, що ускладнюють інтерпретацію.
- c Великий ДІ, що охоплює і помітну користь, і шкоду, і дуже невелика кількість подій d. ДІ охоплює і помітну користь, і шкоду.
- e Не враховано чинники, що ускладнюють інтерпретацію. Систематична помилка, пов'язана з вимірюванням гепатотоксичності, вважається серйозною, оскільки аналізи для оцінки стану печінки проводили лише за наявності клінічних показань, на що, імовірно, впливало знання про те, що особа приймає ППІ.
- f Дуже великий розмір вибірки і дуже вузький ДІ абсолютної ефективності.

Популяція: негайна профілактична терапія ізоніазидом (ПТІ) порівняно з відтермінованою ПТІ (12 тижнів після пологів) або плацебо у вагітних жінок із ВІЛ

Список літератури: (див. посилання 62)

Загальна оцінка якості доказів: посередня

К-ть досліджень	Дизайн дослідження	Оцінка достовірності			Неточність	Інші чинники	К-ть пацієнтів		Ефективність		Достовірність	Значущість
		Ризик сист. пом.	Невідповідність	Опосередкованість			негайна ПТІ	відтермінована ПТІ	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)		
Несприятливий результат вагітності (сукупний показник)												
1	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^a	Немає	106/449 (23,6%)	78/460 (17,0%)	ВР 1,51 (від 1,09 до 2,10)	На 66 більше на 1000 (більше на 12–131)	Середня	Критична
Материнська смертність (з будь-якої причини)												
1	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Дуже суттєва ^b	Немає	2/477 (0,4%)	4/492 (0,8%)	СР 0,50 (від 0,09 до 2,73)	На 4 менше на 1000 (на 7 менше – на 14 більше)	Низька	Критична
Гепатотоксичність												
1	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^c	Немає	29/477 (6,1%)	34/479 (7,1%)	СР 0,86 (від 0,53 до 1,38)	На 10 менше на 1000 (на 33 менше – на 27 більше)	Середня	Критична
Небажані явища 3 або 4 ступеня будь-якого типу, пов'язані з лікуванням												
1	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^c	Немає	70/477 (14,7%)	70/479 (14,6%)	СР 1,00 (від 0,74 до 1,36)	На 0 менше на 1000 (на 38 менше – на 53 більше)	Середня	Критична
Припинення приймання через небажані явища												
1	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^a	Немає	16/477 (3,4%)	28/479 (5,8%)	СР 0,57 (від 0,31 до 1,05)	На 25 менше на 1000 (на 40 менше – на 3 більше)	Середня	Критична

^a Не дотримано вимог щодо оптимального обсягу інформації.

^b Великий ДІ, що охоплює і значні переваги, і шкоду. Дуже невелика кількість подій.

^c ДІ охоплює і значні переваги, і шкоду.

РІСО 10. Чи слід рекомендувати 6-місячну схему приймання левофлоксацину замість інших схем лікування або не проводити профілактику ТБ особам, які контактують із хворими на мультирезистентну / стійку до рифампіцину форму ТБ?

Автори: Lawrence Mbuagbaw (McMaster University, Canada); Dennis Falzon (WHO Global Tuberculosis Programme, Switzerland); with contributions from Trinh Duong (University College London, United Kingdom); Dick Menzies (McGill University, Canada); Greg Fox (University of Sydney, Australia); Anneke Hesselning (Stellenbosch University, South Africa)

Запитання: 6-місячна схема приймання левофлоксацину порівняно з іншою схемою лікування або відсутністю профілактики ТБ в осіб, які контактують із хворими на мультирезистентну / стійку до рифампіцину форму ТБ

Умови: два рандомізовані контрольовані дослідження з використанням 6-місячної схеми приймання левофлоксацину в осіб, які контактують із хворими на мультирезистентну форму ТБ в Південній Африці (TB CHAMP) і В'єтнамі (VQUIN). Ми використовували результати об'єднаного аналізу даних окремих учасників дослідження для отримання оцінки ефективності, а не басовий аналіз, який значною мірою відображає результати, отримані на основі частотного підходу

Список літератури: (див. посилання 66 і 67)

К-ть досл.	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Оцінка достовірності				К-ть пацієнтів	Ефективність	Достовірність	Значущість		
			Невідповідність	Опосередкованість	Неточність	Інші чинники						
Захворюваність на ТБ (оцінка на основі показників про бактеріологічно підтверджений або клінічно визначений ТБ, смерть від ТБ на 54-му тижні)												
2	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Несуттєва	Немає	8/1474 (0,5%)	інша схема або відсутність профілактики ТБ	Відносна (95% ДІ) СР 0,38 (від 0,17 до 0,86)	Абсолютна (95% ДІ) На 9 менше на 1000 (менше на 12–2)	Висока	Критична
Смерть (оцінка на основі даних про різні причини)												
2	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Дуже суттєва ^a	Немає	5/1476 (0,3%)	4/1487 (0,3%)	СР 1,26 (від 0,34 до 4,68)	На 1 більше на 1000 (на 2 менше – на 10 більше)	Низька	Критична
Небажані явища (спостереження: 6 міс. і 21 день: оцінка: щонайменше ступінь 3 або вище, імовірно, пов'язані з досліджуваним препаратом (TB CHAMP; до 18 років))												
1	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Суттєва ^b	Немає	4/452 (0,9%)	8/469 (1,7%)	СР 0,53 (від 0,16 до 1,70)	На 8 менше на 1000 (на 14 менше – на 12 більше)	Середня	Критична
Небажані явища (спостереження: 6 місяців плюс 30 день: оцінка: щонайменше ступінь 3 або вище, імовірно, пов'язані з досліджуваним препаратом (VQUIN; 97% учасників віком від 14 років))												
1	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Несуттєва	Немає	10/960 (1,0%)	2/962 (0,2%)	СР 5,26 (від 1,16 до 23,95)	На 9 більше на 1000 (на 0 менше – на 48 більше)	Висока	Критична
Небажані явища будь-якого ступеня, що призводять до припинення лікування (спостереження: 6 місяців плюс 21 або 30 днів)												
2	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Несуттєва	Немає	77/1412 (5,5%)	12/1431 (0,8%)	СР 6,32 (від 3,43 до 11,63)	На 45 більше на 1000 (більше на 20–89)	Висока	Критична

Завершення лікування (оцінюється за показниками, протилежного до припинення)												
2	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Несуттєва	Немає	1078/1476 (73,0%)	1233/1487 (82,9%)	CP 0,88 (від 0,85 до 0,92)	На 100 менше на 1000 (менше на 124–66)	Висока	Критична
Завершення лікування (оцінюється за прийманням 80% або більше доз за 6 місяців)												
2	Рандомізовані дослідження	Несуттєвий	Несуттєва	Несуттєва	Несуттєва	Не передбачено	1092/1460 (74,8%)	1248/1468 (85,0%)	CP 0,88 (0,85 to 0,91) ^c	На 102 менше на 1000 (менше на 128–77)	Висока	Критична
Поява додаткової резистентності до фторхінолонів у штамів ТБ												
2	Рандомізовані дослідження	Суттєвий ^d	Несуттєва	Суттєва ^e	Суттєва ^f	Немає	У жодного з 8 штамів із пар нульовий пацієнт – уперше виявлений випадок у дослідженні VQUIN, які були протестовані за допомогою секвенування повного геному, не було виявлено додаткової резистентності до левофлоксацину або інших антимікробних препаратів ^d			Дуже низька	Важливо	
Поява додаткової резистентності до фторхінолонів у мікробіомі, відмінному від ТБ (наприклад, у кишковій флорі), не вимірювалась												
–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Важливо

^a Ми знизили оцінку на два рівні, оскільки довірчі інтервали охоплювали значну шкоду та значну користь: CP 1,26 (0,34–4,68)

^b Ми знизили оцінку на один рівень, оскільки довірчі інтервали охоплювали значну шкоду та значну користь: 0,53 (0,16–1,70)

^c Показник завершення лікування в групі левофлоксацину становив 86% у дослідженні TB CHAMP (група плацебо: 86%) і 70% у дослідженні VQUIN (група плацебо: 85%) — CP 1,00 [95% ДІ від 0,95 до 1,06] і 0,83 [від 0,79 до 0,87] відповідно.

^d Ми знизили оцінку на один рівень через ризик систематичної помилки. Результати не є результатом рандомізованого порівняння. У дослідженні VQUIN із 43 осіб із підозрою на ТБ після рандомізації 17 мали лабораторно підтверджений уперше виявлений ТБ; у 4 із них не вдалося відновити ізолят. Результати були доступні лише для 8 осіб із 13. З них 6 були в групі плацебо і 2 з групи LFX. У дослідженні TB CHAMP у 14 осіб у групі плацебо та 7 осіб у групі LFX розвинувся ТБ; з них 7 і 3 відповідно мали підтверджений ТБ. Результати щодо чутливості до левофлоксацину для виділених штамів були відсутні.

^e Ми знизили оцінку на один рівень через опосередкованість. Дані були доступні лише для дослідження VQUIN; усі штами було отримано від осіб віком понад 15 років.

^f Ми знизили оцінку на один рівень через неточність через невелику кількість зразків і відсутність подій.

Список літератури

1. Kasambira TS, Shah M, Adrian PV, Holshouser M, Madhi SA, Chaisson RE et al. QuantiFERON–TB Gold In–Tube for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(5):628–34. doi:10.5588/ijtld.10.0555.
2. Kenyon TA, Creek T, Laserson K, Makhoa M, Chimidza N, Mwasekaga M et al. Risk factors for transmission of Mycobacterium tuberculosis from HIV–infected tuberculosis patients, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(10):843–50. PMID:12365569.
3. Klausner JD, Ryder RW, Baende E, Lelo U, Williame JC, Ngamboli K et al. Mycobacterium tuberculosis in household contacts of human immunodeficiency virus type 1–seropositive patients with active pulmonary tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis.* 1993;168(1):106–11. doi:10.1093/infdis/168.1.106.
4. Bokhari SY, Ahmad A, Shaikh MY, Ahmad I. A study of tuberculosis contacts. *J Pak Med Assoc.* 1987;37(2):48–52. PMID:3106664.
5. Biraro IA, Kimuda S, Egesa M, Cose S, Webb EL, Joloba M et al. The use of interferon gamma inducible protein 10 as a potential biomarker in the diagnosis of latent tuberculosis infection in Uganda. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146098. doi:10.1371/journal.pone.0146098.
6. Rutherford ME, Nataprawira M, Yulita I, Apriani L, Maharani W, van Crevel R et al. QuantiFERON(R)–TB Gold In–Tube assay vs. tuberculin skin test in Indonesian children living with a tuberculosis case. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):496–502. doi:10.5588/ijtld.11.0491.
7. Tornee S, Kaewkungwal J, Fungladda W, Silachamroon U, Akarasewi P, Sunakorn P. Risk factors for tuberculosis infection among household contacts in Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004;35(2):375–83. PMID:15691140.
8. Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, Galea J, Lecca L, Calderon R et al. Bacillus Calmette–Guerin and isoniazid preventive therapy protect contacts of patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(7):853–9. doi:10.1164/rccm.201310-1896OC.
9. Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research. Risk of tuberculosis among contacts of isoniazid–resistant and isoniazid–susceptible cases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(6):782–8. doi:10.5588/ijtld.09.0327.
10. Radhakrishna S, Frieden TR, Subramani R, Santha T, Narayanan PR, Indian Council of Medical Research. Additional risk of developing TB for household members with a TB case at home at intake: a 15–year study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(3):282–8. PMID:17352093.
11. Narain R, Nair SS, Rao GR, Chandrasekhar P. Distribution of tuberculous infection and disease among households in a rural community. *Bull World Health Organ.* 1966;34(4):639–54. PMID:5296386.
12. WHO Tuberculosis Chemotherapy Centre. An investigation of household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis amongst the Kikuyu in Kiambu, Kenya. *Bull World Health Organ.* 1961;25(6):831–50. PMID:20604103.
13. Andrews RH, Devadatta S, Fox W, Radhakrishna S, Ramakrishnan CV, Velu S. Prevalence of tuberculosis among close family contacts of tuberculous patients in South India, and influence of segregation of the patient on early attack rate. *Bull World Health Organ.* 1960;23:463–510. PMID:13683486.

14. Loudon RG, Williamson J, Johnson JM. An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954–1955. *Am Rev Tuberc.* 1958;77(4):623–43. doi:10.1164/ artpd.1958.77.4.623.
15. Triasih R, Robertson C, Duke T, Graham SM. Risk of infection and disease with Mycobacterium tuberculosis among children identified through prospective community-based contact screening in Indonesia. *Trop Med Int Health.* 2015;20(6):737–43. doi:10.1111/tmi.12484.
16. Whalen CC, Zalwango S, Chiunda A, Malone L, Eisenach K, Joloba M et al. Secondary attack rate of tuberculosis in urban households in Kampala, Uganda. *PLoS One.* 2011;6(2):e16137. doi:10.1371/journal.pone.0016137.
17. Lewinsohn DA, Zalwango S, Stein CM, Mayanja-Kizza H, Okwera A, Boom WH et al. Whole blood interferon–gamma responses to Mycobacterium tuberculosis antigens in young household contacts of persons with tuberculosis in Uganda. *PLoS One.* 2008;3(10):e3407. doi:10.1371/journal.pone.0003407.
18. Amanullah F, Ashfaq M, Khowaja S, Parekh A, Salahuddin N, Lotia–Farrukh I et al. High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug–resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(5):520–7. doi:10.5588/ijtld.13.0593.
19. Ma N, Zalwango S, Malone LL, Nsereko M, Wampande EM, Thiel BA et al. Clinical and epidemiological characteristics of individuals resistant to M. tuberculosis infection in a longitudinal TB household contact study in Kampala, Uganda. *BMC Infect Dis.* 2014;14:352. doi:10.1186/1471-2334-14-352.
20. Rathi SK, Akhtar S, Rahbar MH, Azam SI. Prevalence and risk factors associated with tuberculin skin test positivity among household contacts of smear–positive pulmonary tuberculosis cases in Umerkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(10):851–7. PMID:12365570.
21. Lienhardt C, Fielding K, Sillah J, Tunkara A, Donkor S, Manneh K et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub–Saharan Africa: a contact study in The Gambia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(4):448–55. doi:10.1164/rccm.200212-1483OC.
22. Jones–Lopez EC, White LF, Kirenga B, Mumbowa F, Ssebidandi M, Moine S et al. Cough aerosol cultures of Mycobacterium tuberculosis: Insights on TST / IGRA discordance and transmission dynamics. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138358. doi:10.1371/journal.pone.0138358.
23. Kifai EJ, Bakari M. Mantoux skin test reactivity among household contacts of HIV-infected and HIV un-infected patients with sputum smear positive TB in Dar es Salaam, Tanzania. *East Afr J Public Health.* 2009;6(2):211–8. doi:10.4314/eajph.v6i2.51786.
24. Nunn P, Mungai M, Nyamwaya J, Gicheha C, Brindle RJ, Dunn DT et al. The effect of human immunodeficiency virus type–1 on the infectiousness of tuberculosis. *Tuber Lung Dis.* 1994;75(1):25–32. doi:10.1016/0962-8479(94)90098-1.
25. Espinal MA, Perez EN, Baez J, Henriquez L, Fernandez K, Lopez M et al. Infectiousness of Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet.* 2000;355(9200):275–80. doi:10.1016/S0140-6736(99)04402-5.
26. Hesselting AC, Mandalakas AM, Kirchner HL, Chegou NN, Marais BJ, Stanley K et al. Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. *Thorax.* 2009;64(10):840–6. doi: 10.1136/thx.2007.085340.
27. Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones–Lopez EC, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa RD et al. Tuberculosis in household contacts of infectious cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol.* 2003;158(9):887–98. doi:10.1093/aje/kwg227.

28. Lees AW, Allan GW, Smith J, Tyrrell WF. Pulmonary tuberculosis in contacts: a ten year survey. *Dis Chest*. 1961;40:516–21. doi:10.1378/chest.40.5.516.
29. Ahmad Khan F, Verkuijl S, Parrish A, Chikwava F, Ntumy R, El-Sadr W et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV: not as great as hoped. *AIDS*. 2014;28(10):1463–72. doi:10.1097/QAD.0000000000000278.
30. Nguyen DT, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang LY, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV–infected persons at a district–level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(2):211–7. doi:10.5588/ijtld.15.0705.
31. den Boon S, White NW, van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Lombard CJ et al. An evaluation of symptom and chest radiographic screening in tuberculosis prevalence surveys. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(8):876–82. PMID:16898372.
32. Ministry of Health. Report on National TB Prevalence Survey 2009–2010. Nay Pyi Taw: Department of Health; 2012 (https://www.myanmarhsc.org/wp-content/uploads/2019/09/prevelence_report.pdf).
33. van't Hoog AH, Meme HK, Laserson KF, Agaya JA, Muchiri BG, Githui WA et al. Screening strategies for tuberculosis prevalence surveys: the value of chest radiography and symptoms. *PLoS One*. 2012;7(7):e38691. doi:10.1371/journal.pone.0038691.
34. Kapata N, Chanda-Kapata P, Ngosa W, Metitiri M, Klinkenberg E, Kalisvaart N et al. The prevalence of tuberculosis in Zambia: results from the first national TB prevalence survey, 2013–2014. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146392. doi:10.1371/journal.pone.0146392.
35. Kebede AH, Alebachew Z, Tsegaye F, Lemma E, Abebe A, Agonafir M et al. The first population–based national tuberculosis prevalence survey in Ethiopia, 2010–2011. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):635–9. doi:10.5588/ijtld.13.0417.
36. Senkoro M, Mfinanga S, Egwaga S, Mtandu R, Kamara DV, Basra D et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis in adult population of Tanzania: a national survey, 2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1014–21. doi:10.5588/ijtld.15.0340.
37. Law I, Sylavanh P, Bounmala S, Nzabintwali F, Paboriboune P, Iem V et al. The first national tuberculosis prevalence survey of Lao PDR (2010–2011). *Trop Med Int Health*. 2015;20(9):1146–54. doi:10.1111/tmi.12536.
38. Adetifa IM, Kendall L, Bashorun A, Linda C, Omoleke S, Jeffries D et al. A tuberculosis nationwide prevalence survey in Gambia, 2012. *Bull World Health Organ*. 2016;94(6):433–41. doi:10.2471/BLT.14.151670.
39. Ayles H, Schaap A, Nota A, Sismanidis C, Tembwe R, De Haas P et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PLoS One*. 2009;4(5):e5602. doi:10.1371/journal.pone.0005602.
40. Corbett EL, Zezai A, Cheung YB, Bandason T, Dauya E, Munyati SS et al. Provider–initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):13–21. doi:10.2471/BLT.08.055467.
41. Datta M, Radhamani MP, Sadacharam K, Selvaraj R, Rao DL, Rao RS et al. Survey for tuberculosis in a tribal population in North Arcot District. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(3):240–9. PMID:11326823.

42. Gopi PG, Subramani R, Radhakrishna S, Kolappan C, Sadacharam K, Devi TS et al. A baseline survey of the prevalence of tuberculosis in a community in South India at the commencement of a DOTS programme. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(12):1154–62. PMID:14677890.
43. Ministry of Health. Report National TB Prevalence Survey, 2002 Cambodia. Phnom Penh: National Tuberculosis Control Programme, 2005 (https://niph.org.kh/niph/uploads/library/pdf/OT019_National_TB_Prevalence_Survey_2002_Cambodia.pdf).
44. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N et al. Quantitative IFN- γ and IL-2 response associated with latent tuberculosis test discordance in HIV-infected pregnant women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(12):1421–8.
45. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9944):682–90. doi:10.1164/rccm.201508-1595OC.
46. Mahomed H, Hawkrige T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One.* 2011;6(3):e17984. doi:10.1371/journal.pone.0017984.
47. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WD, Stevens WS et al. High incidence of latent tuberculous infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(6):647–53. doi:10.5588/ijtld.14.0759.
48. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in diagnosis of latent tuberculosis infection in a high TB-burden setting. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169539. doi:10.1371/journal.pone.0169539.
49. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis.* 2007;45(6):715–22. doi:10.1086/520983.
50. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM et al. Pediatric tuberculosis in Italian children: epidemiological and clinical data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6). doi:10.3390/ijms17060960.
51. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):13–8. PMID:16466031.
52. 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. *New Engl J Med.* 2018;379(5):440–53. doi:10.1056/NEJMoa1714283.
53. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah, J et al. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children. *N Engl J Med.* 2018;379:454–63. doi:10.1056/NEJMoa1714284.
54. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):689–97. doi:10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00003.
55. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):445–49. doi:10.1164/rccm.200404-478OC.

56. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med.* 1998;17(8):873–90. doi:10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i.
57. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J et al. One month of rifapentine plusisoniazid to prevent HIV-related tuberculosis, *N Engl J Med.* 2019;380(11):1001–11. doi:10.1056/NEJMoa1806808.
58. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011;365(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa1005136.
59. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS.* 2016;30(10):1607–15. doi:10.1097/QAD.0000000000001098.
60. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2155–66. doi:10.1056/NEJMoa1104875.
61. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247–55. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
62. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1333–46. doi:10.1056/NEJMoa1813060.
63. 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. *Reprod Toxicol.* 2018;80:155. doi:10.1093/cid/ciz1224.
64. 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;ciz1024. doi:10.1093/cid/ciz1024.
65. 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. doi:10.1155/2013/195637.
66. Seddon JA, Garcia-Prats AJ, Purchase SE, Osman M, Demers Am Hoddinott G et al. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomized controlled trial (TB-CHAMP). *Trials.* 2018;19(1):693. doi:10.1186/s13063-018-3070-0.
67. Fox GJ, Nguyen CB, Nguyen TA, Thuy Tran P, Marais BJ, Graham SM et al. Levofloxacin versus placebo for the treatment of latent tuberculosis among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis (VQUIN MDR trial): a protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(1):e033945. doi:10.1136/bmjopen-2019-033945.

Додаток 4. Таблиці доказових даних для прийняття рішень з використанням підходу GRADE (оцінка, розробка та експертиза ступеню обґрунтованості клінічних рекомендацій)

В оригінальному тексті таблиць збережено більш ранню термінологію, яка використовувалася в контексті профілактичного лікування ТБ (ПЛТ), наприклад, латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ) та активна форма ТБ.

Зміст

Запитання PICO № 1: Якими є рівень поширеності ТБ інфекції, ризику прогресування захворювання на ТБ та кумулятивна поширеність захворювання на ТБ серед побутових контактів без ВІЛ у різних вікових групах у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?.....	102
Запитання PICO № 2: Якою є точність симптоматичного скринінгу ВООЗ для виключення захворювання на ТБ у людей з ВІЛ, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ)?.....	114
Запитання PICO № 3: Якою є точність симптоматичного скринінгу та/або рентгенографії ОГК для виключення захворювання на ТБ у осіб, які контактували з пацієнтами з ТБ легень без ВІЛ, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?.....	123
Запитання PICO № 4: Чи можна використовувати аналізи вивільнення інтерферону-γ (ТГВІ – IGRA) в якості альтернативи туберкуліновим шкірним пробам (ТШП) для виявлення осіб з високим ризиком розвитку ТБ-інфекції до захворювання на ТБ у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?.....	133
Запитання PICO № 5: Чи слід пропонувати 3-місячну схему із застосуванням рифампіцину плюс ізоніазид щодня (схема 3RH) в якості варіанту профілактичного лікування для дітей та підлітків віком <15 років як альтернативний варіант 6-ти чи 9-місячній монотерапії ізоніазидом (INH) у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?.....	143
Запитання PICO № 6: Для людей різного віку, які перебувають у групі ризику захворювання на ТБ, чи є 4-місячна схема із застосування рифампіцину щодня безпечною для профілактичного лікування ТБ порівняно з іншими рекомендованими режимами профілактичного лікування ТБ?.....	150
Запитання PICO № 7: Для людей різного віку, схильних до ризиків захворювання на ТБ, чи є 1-місячна схема із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щодня безпечною для профілактики захворювання на ТБ порівняно з іншими рекомендованими режимами ПЛТ?.....	166
Запитання PICO № 8: Чи слід пропонувати 3-місячну схему із застосуванням рифапентину та ізоніазиду щотижня в якості альтернативи монотерапії ізоніазидом для лікування туберкульозної інфекції в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?.....	183
Запитання PICO № 9: Чи є профілактичне лікування ТБ із застосуванням ізоніазиду для вагітних та жінок після пологів таким же безпечним, як і інші режими профілактичного лікування?	195
Запитання PICO № 10: Чи слід рекомендувати 6-місячну схему із застосуванням левофлоксацину порівняно з іншими схемами або взагалі не рекомендувати ПЛТ людям, які контактували з випадками МЛС-ТБ/Риф-ТБ?.....	195

Запитання PICO № 1: Якими є рівень поширеності ТБ-інфекції, ризики прогресування захворювання на ТБ та кумулятивна поширеність захворювання на ТБ серед побутових контактів без ВІЛ у різних вікових групах у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Проблема:	Виявлення побутових контактів для діагностики та лікування ЛТБІ	Загальна інформація Для програмного ведення випадків ЛТБІ ризики, пов'язані з діагностикою та лікуванням ЛТБІ, мають бути зіставними з користю. Проведення масового скринінгового обстеження населення та лікування ЛТБІ є неможливими через нечутливість тестів, високу вартість, низьку стійкість, невизначений показник співвідношення «витрати/ефективність» та ризики значних і смертельних побічних ефектів. Тому слід зосередити увагу на групах населення з високим ризиком захворювання на активну форму ТБ. Відповідно, ВООЗ наразі рекомендує систематичний скринінг та лікування ЛТБІ для побутових контактів дітей віком до 5 років з ТБ-випадками, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ та з обмеженими ресурсами. Систематичний скринінг та лікування ЛТБІ також рекомендується дітям віком ≥ 5 років, підліткам та дорослим у країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ. Було проведено три систематичні огляди для визначення необхідності розширення цільової вікової групи в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ шляхом вимірювання трьох показників серед побутових контактів у різних вікових групах, а саме: поширеність ЛТБІ, ризики розвитку інфекції до активної форми ТБ та кумулятивна поширеність активної форми ТБ. Ці результати були вибрані тому, що ризики захворювання на ТБ можуть відображати вищий рівень поширеності ЛТБІ та високі ризики розвитку ЛТБІ до активної форми ТБ.
Варіант:	Систематичний скринінг та лікування ЛТБІ серед побутових контактів у певних вікових групах	
Порівняння:	Д/Н	
Основні результати:	Поширеність ЛТБІ, ризики розвитку інфекції до активної форми ТБ та кумулятивна поширеність випадків активного ТБ серед побутових контактів у різних вікових групах	
Країни:	Країни з високим рівнем захворюваності на ТБ (розрахунковий показник захворюваності на ТБ становив ≥ 100 на 100 000 населення)	
Перспектива для:	Системи охорони здоров'я та громадське здоров'я	

Оцінювання

	Судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування/зауваження
Проблема	Чи є проблема пріоритетною? <input type="radio"/> Ні <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю	У 2015 р. у всьому світі було зареєстровано 10,4 мільйона випадків захворювання на туберкульоз і 1,8 мільйона випадків смерті від ТБ. Як зазначено в Стратегії ВООЗ з ліквідації туберкульозу, лікування ЛТБІ має вирішальне значення для припинення глобальної епідемії ТБ. Перед призначенням ПЛТ необхідно виключити активну форму ТБ. Хоча ВООЗ наразі рекомендує проведення систематичного скринінгу та лікування ЛТБІ побутових контактів будь-якого віку в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ; у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ - рекомендується лише для побутових контактів із числа дітей віком < 5 років.	
Баланс ефектів	Чи превалюють переваги над недоліками? <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Рівнозначні <input type="radio"/> Невизначено	Ми оновили три систематичні огляди, проведені для попередніх настанов з ЛТБІ, зосередившись на побутових контактах з випадками ТБ. Перший огляд стосувався поширеності ЛТБІ серед побутових контактів за віковими групами, другий - стосувався ризиків розвитку ЛТБІ до активної форми ТБ у побутових контактах, а третій - кумулятивної поширеності активної форми ТБ серед побутових контактів, незалежно від початкового статусу ЛТБІ. У більшості досліджень поширеними випадками ТБ вважалися ті, які були виявлені під час початкового візиту, а ті, що були виявлені пізніше, враховувалися як випадки захворювання на ТБ. Таким чином, захворюваність на ТБ залежала від часу здійснення початкового візиту відносно діагнозу індексного випадку; тому зосередження уваги на випадках захворювання на ТБ може призвести до упередженості. Під час проведення другого та третього оглядів і поширений ТБ під час початкового візиту, а також випадок захворювання туберкульозом під час подальшого спостереження були включені до чисельника. Ми оцінювали коефіцієнти поширеності, порівнюючи поширеність ЛТБІ серед побутових контактів за віковими групами, при цьому діти віком до 5 років були взяті в якості контрольної (референтної) групи.	

Баланс ефектів	Судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування/зауваження																																										
		<p>Об'єднані оцінки поширеності ЛТБІ серед побутових контактів за віковими групами порівняно з групою дітей віком < 5 років у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ (розрахунковий показник захворюваності на ТБ становив ≥ 100 осіб на 100 000 населення)</p> <table border="1" data-bbox="504 311 1691 518"> <thead> <tr> <th>Вікова група (років)</th> <th>Кількість досліджень (кількість учасників)</th> <th>Коефіцієнт поширеності (95% ДІ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0–4 роки</td> <td>–</td> <td>1.0 (еталонне значення)</td> </tr> <tr> <td>5–9 років</td> <td>14</td> <td>1.62 (1.25 ; 2.11)</td> </tr> <tr> <td>10–14 років</td> <td>11 (18 033)</td> <td>2.33 (1.55 ; 3.5)</td> </tr> <tr> <td>5–14 років</td> <td>16 (13 867)</td> <td>1.32 (1.11 ; 1.56)</td> </tr> <tr> <td>≥ 15 років</td> <td>19 (28 725)</td> <td>2.04 (1.53 ; 2.63)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Аналіз показав, що поширеність ЛТБІ зростає з віком. Крім того, ми оцінили співвідношення ризиків для:</p> <ul style="list-style-type: none"> розвитку активної форми ТБ у побутових контактів з випадками ЛТБІ, та кумулятивної поширеності активної форми ТБ незалежно від початкового статусу ЛТБІ, за віковими групами, з референтною групою дітей віком до 5 років в якості еталону. <p>Сукупна поширеність активної форми ТБ включає випадки, діагностовані під час дослідження контактних осіб на початковому етапі, а також випадки захворювання, що розвинулися після цього. У таблиці нижче наведено результати двох проведених аналізів.</p> <p>Об'єднані оцінки ризиків захворювання на активну форму ТБ серед побутових контактів, стратифікованих за віком та початковим статусом ЛТБІ</p> <table border="1" data-bbox="504 837 1713 1077"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Вік (років)</th> <th colspan="2">Початковий статус ЛТБІ – позитивний</th> <th colspan="2">Незалежно від початкового статусу ЛТБІ</th> </tr> <tr> <th>К-сть досліджень (к-сть учасників)</th> <th>Коефіцієнт поширеності (95% ДІ)</th> <th>К-сть досліджень (к-сть учасників)</th> <th>Коефіцієнт поширеності (95% ДІ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0–4 роки</td> <td>–</td> <td>1.0 (еталонне значення)</td> <td>–</td> <td>1.0 (еталонне значення)</td> </tr> <tr> <td>5–14 років</td> <td>4 (1959)</td> <td>0.28 (0.12 ; 0.65)</td> <td>6 (7292)</td> <td>0.39 (0.18 ; 0.85)</td> </tr> <tr> <td>≥ 15 років</td> <td>3 (5 341)</td> <td>0.22 (0.08 ; 0.60)</td> <td>4 (13 620)</td> <td>0.68 (0.56 ; 0.83)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Огляд послідовно показав, що побутові контактні особи похилого віку мають нижчий рівень ризику розвитку активної форми ТБ, ніж діти віком до 5 років. У другому та третьому оглядах ми порівняли показники ризиків розвитку активної форми ТБ серед побутових контактів, стратифікованих за віковими групами, та порівнювали із загальною популяцією з урахуванням скоригованої за рік національної оцінки захворюваності на ТБ, отриману від ВООЗ.</p>	Вікова група (років)	Кількість досліджень (кількість учасників)	Коефіцієнт поширеності (95% ДІ)	0–4 роки	–	1.0 (еталонне значення)	5–9 років	14	1.62 (1.25 ; 2.11)	10–14 років	11 (18 033)	2.33 (1.55 ; 3.5)	5–14 років	16 (13 867)	1.32 (1.11 ; 1.56)	≥ 15 років	19 (28 725)	2.04 (1.53 ; 2.63)	Вік (років)	Початковий статус ЛТБІ – позитивний		Незалежно від початкового статусу ЛТБІ		К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт поширеності (95% ДІ)	К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт поширеності (95% ДІ)	0–4 роки	–	1.0 (еталонне значення)	–	1.0 (еталонне значення)	5–14 років	4 (1959)	0.28 (0.12 ; 0.65)	6 (7292)	0.39 (0.18 ; 0.85)	≥ 15 років	3 (5 341)	0.22 (0.08 ; 0.60)	4 (13 620)	0.68 (0.56 ; 0.83)	
Вікова група (років)	Кількість досліджень (кількість учасників)	Коефіцієнт поширеності (95% ДІ)																																											
0–4 роки	–	1.0 (еталонне значення)																																											
5–9 років	14	1.62 (1.25 ; 2.11)																																											
10–14 років	11 (18 033)	2.33 (1.55 ; 3.5)																																											
5–14 років	16 (13 867)	1.32 (1.11 ; 1.56)																																											
≥ 15 років	19 (28 725)	2.04 (1.53 ; 2.63)																																											
Вік (років)	Початковий статус ЛТБІ – позитивний		Незалежно від початкового статусу ЛТБІ																																										
	К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт поширеності (95% ДІ)	К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт поширеності (95% ДІ)																																									
0–4 роки	–	1.0 (еталонне значення)	–	1.0 (еталонне значення)																																									
5–14 років	4 (1959)	0.28 (0.12 ; 0.65)	6 (7292)	0.39 (0.18 ; 0.85)																																									
≥ 15 років	3 (5 341)	0.22 (0.08 ; 0.60)	4 (13 620)	0.68 (0.56 ; 0.83)																																									

	Судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування																																																																															
Баланс ефектів		<p>Об'єднані оцінки ризиків розвитку активного ТБ серед побутових контактів, стратифікованих за віком та початковим статусом ЛТБІ, порівняно із загальною популяцією.</p> <table border="1" data-bbox="548 295 1713 582"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Вік (років)</th> <th colspan="4">Початковий статус ЛТБІ - позитивний</th> <th colspan="4">Незалежно від початкового ЛТБІ статусу</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Спостереження <12 місяців</th> <th colspan="2">Спостереження <24 місяців</th> <th colspan="2">Спостереження <12 місяців</th> <th colspan="2">Спостереження <24 місяців</th> </tr> <tr> <th>К-сть досліджень (к-сть учасників)</th> <th>Коефіцієнт ризиків ((95% ДІ)</th> <th>К-сть досліджень (к-сть учасників)</th> <th>Коефіцієнт ризиків (95% ДІ)</th> <th>К-сть досліджень (к-сть учасників)</th> <th>Коефіцієнт ризиків (95% ДІ)</th> <th>К-сть досліджень (к-сть учасників)</th> <th>Коефіцієнт ризиків (95% ДІ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Загальна популяція</td> <td>–</td> <td>1.0 (еталонне значення)</td> <td>–</td> <td>1.0 (еталонне значення)</td> <td>–</td> <td>1.0 (еталонне значення)</td> <td>–</td> <td>1.0 (еталон.значення)</td> </tr> <tr> <td>0–4</td> <td>2 (265)</td> <td>24.32 (0.73; 811.02)</td> <td>3 (585)</td> <td>22.87 (7.65; 68.63)</td> <td>3 (1 930)</td> <td>25.86 (16.87; 39.66)</td> <td>5 (2 773)</td> <td>14.8 (9.82; 22.3)</td> </tr> <tr> <td>5–9</td> <td>1 (298)</td> <td>30.98 (14.26; 67.31)</td> <td>1 (298)</td> <td>15.49 (7.89; 30.4)</td> <td>1 (1 464)</td> <td>18.39 (9.75; 34.68)</td> <td>1 (1 464)</td> <td>9.2 (5.55; 15.23)</td> </tr> <tr> <td>10–14</td> <td>1 (363)</td> <td>55.1 (28.55; 106.33)</td> <td>1 (363)</td> <td>27.55 (16.16; 46.96)</td> <td>1 (1 340)</td> <td>25.83 (13.97; 47.76)</td> <td>1 (1 340)</td> <td>12.92 (8.0; 20.86)</td> </tr> <tr> <td>5–14</td> <td>2 (728)</td> <td>27.13 (17.47; 54.07)</td> <td>3 (1 203)</td> <td>8.22 (2.3; 29.36)</td> <td>3 (3 067)</td> <td>24.11 (16.89; 34.43)</td> <td>5 (4 197)</td> <td>6.29 (2.88; 13.72)</td> </tr> <tr> <td>≥15</td> <td>1 (3 879)</td> <td>30.74 (17.46; 54.07)</td> <td>2 (4 450)</td> <td>13.35 (9.46; 18.83)</td> <td>1 (9 380)</td> <td>24.68 (14.18; 42.98)</td> <td>3 (10 531)</td> <td>11.67 (7.55; 18.02)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Результати показують, що ризики захворювання на активну форму ТБ у побутових контактів є значно вищими, ніж у населення в цілому, незалежно від їхнього віку.</p>	Вік (років)	Початковий статус ЛТБІ - позитивний				Незалежно від початкового ЛТБІ статусу				Спостереження <12 місяців		Спостереження <24 місяців		Спостереження <12 місяців		Спостереження <24 місяців		К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт ризиків ((95% ДІ)	К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт ризиків (95% ДІ)	К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт ризиків (95% ДІ)	К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт ризиків (95% ДІ)	Загальна популяція	–	1.0 (еталонне значення)	–	1.0 (еталонне значення)	–	1.0 (еталонне значення)	–	1.0 (еталон.значення)	0–4	2 (265)	24.32 (0.73; 811.02)	3 (585)	22.87 (7.65; 68.63)	3 (1 930)	25.86 (16.87; 39.66)	5 (2 773)	14.8 (9.82; 22.3)	5–9	1 (298)	30.98 (14.26; 67.31)	1 (298)	15.49 (7.89; 30.4)	1 (1 464)	18.39 (9.75; 34.68)	1 (1 464)	9.2 (5.55; 15.23)	10–14	1 (363)	55.1 (28.55; 106.33)	1 (363)	27.55 (16.16; 46.96)	1 (1 340)	25.83 (13.97; 47.76)	1 (1 340)	12.92 (8.0; 20.86)	5–14	2 (728)	27.13 (17.47; 54.07)	3 (1 203)	8.22 (2.3; 29.36)	3 (3 067)	24.11 (16.89; 34.43)	5 (4 197)	6.29 (2.88; 13.72)	≥15	1 (3 879)	30.74 (17.46; 54.07)	2 (4 450)	13.35 (9.46; 18.83)	1 (9 380)	24.68 (14.18; 42.98)	3 (10 531)	11.67 (7.55; 18.02)	
Вік (років)	Початковий статус ЛТБІ - позитивний				Незалежно від початкового ЛТБІ статусу																																																																													
	Спостереження <12 місяців			Спостереження <24 місяців		Спостереження <12 місяців		Спостереження <24 місяців																																																																										
	К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт ризиків ((95% ДІ)	К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт ризиків (95% ДІ)	К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт ризиків (95% ДІ)	К-сть досліджень (к-сть учасників)	Коефіцієнт ризиків (95% ДІ)																																																																										
Загальна популяція	–	1.0 (еталонне значення)	–	1.0 (еталонне значення)	–	1.0 (еталонне значення)	–	1.0 (еталон.значення)																																																																										
0–4	2 (265)	24.32 (0.73; 811.02)	3 (585)	22.87 (7.65; 68.63)	3 (1 930)	25.86 (16.87; 39.66)	5 (2 773)	14.8 (9.82; 22.3)																																																																										
5–9	1 (298)	30.98 (14.26; 67.31)	1 (298)	15.49 (7.89; 30.4)	1 (1 464)	18.39 (9.75; 34.68)	1 (1 464)	9.2 (5.55; 15.23)																																																																										
10–14	1 (363)	55.1 (28.55; 106.33)	1 (363)	27.55 (16.16; 46.96)	1 (1 340)	25.83 (13.97; 47.76)	1 (1 340)	12.92 (8.0; 20.86)																																																																										
5–14	2 (728)	27.13 (17.47; 54.07)	3 (1 203)	8.22 (2.3; 29.36)	3 (3 067)	24.11 (16.89; 34.43)	5 (4 197)	6.29 (2.88; 13.72)																																																																										
≥15	1 (3 879)	30.74 (17.46; 54.07)	2 (4 450)	13.35 (9.46; 18.83)	1 (9 380)	24.68 (14.18; 42.98)	3 (10 531)	11.67 (7.55; 18.02)																																																																										
Достовірність доказових даних	<p>Який рівень загальної достовірності доказових даних ефектів?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Дуже низький ● Низький ○ Помірний ○ Високий ○ Немає включених досліджень 																																																																																	
Значення результатів	<p>Чи існує значна невизначеність або варіативність щодо того, наскільки люди оцінюють основні результати?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Значна невизначеність або варіативність ○ Немає значної невизначеності чи варіативності ● Мінімальна невизначеність 	<p>Ми провели онлайн-опитування (1) з тим, щоб з'ясувати значення результатів для людей та їхні вподобання, на яких вплинули рекомендації. 142 респонденти надали відповіді, середній вік яких становив 46 років (міжквартильний діапазон [IQR]: 37-54 роки). Понад 80% респондентів повідомили, що вони повністю або швидше за все надали б перевагу отриманню ПЛТ при побутових контактах з випадками активної форми ТБ. Аналогічно, з 59 респондентів, які мають дітей, понад 80% осіб повністю або скоріше хотіли б отримати профілактичне лікування для своїх дітей, незалежно від віку дітей.</p>	<p>Занепокоєння щодо того, чи правильно респонденти відображають значення такого лікування для клієнтів під час онлайн опитування</p>																																																																															

	Судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Потреба в ресурсах	<p>Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Великі потреби в ресурсах при проведенні інтервенції ○ Невеликі потреби в ресурсах при проведенні інтервенції ○ Не більше, і ні менше ○ Потреби варіюються ○ Не знаю 		<p>Національні програми можуть ґрунтуватися на існуючих програмах для дітей віком до 5 років, що може зменшити потреби в додаткових ресурсах.</p>
Співвідношення «витрати/ефективність»	<p>Чи співвідношення «витрати/ефективність» на інтервенцію свідчить на користь інтервенції чи на користь порівняння?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ На користь порівняння ○ Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння ○ На користь інтервенції ○ Варіюється ● Немає включених досліджень 	<p>Для настанов ВООЗ щодо ЛБТІ від 2015 року було проведено систематичний огляд співвідношення «витрати/ефективність» щодо лікування ЛТБІ. Огляд охоплював шість досліджень побутових контактів з активною формою ТБ, усі з яких проводилися в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ; у жодному з них не визначалися конкретні вікові групи контактних осіб. Ці дослідження показали, що скринінг та лікування ЛТБІ серед контактних осіб може заощадити кошти для системи охорони здоров'я та/або мати сприятливий інкрементальний коефіцієнт ефективності затрат.</p>	<p>Дані співвідношення «витрати/ефективність» для країн з низьким рівнем захворюваності на ТБ можуть не застосовуватися до країн з високим рівнем захворюваності на ТБ, де ризики повторного інфікування є високими. Однак ГРН звернула увагу на дані, які свідчать про сталість захисту в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ. Недавнє модельне дослідження показало, що профілактичне лікування без тестування на ЛТБІ є економічно ефективним для контактних дітей віком < 5 років (2).</p>
Забезпечення рівного доступу до послуг	<p>Який це матиме вплив на забезпечення рівного доступу до медичних послуг?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Зменшується ● Збільшується ○ Варіюється ○ Не знаю 		

	Судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Прийнятність	Чи є прийнятним здійснення інтервенції для ключових зацікавлених сторін? <input type="radio"/> Ні <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ставлення варіюється <input type="radio"/> Не знаю		Може бути прийнятним для ключових зацікавлених сторін, включаючи медичних працівників та керівників програм; однак розширення цільової вікової групи може стати додатковим тягарем для національних програм, які стикаються з труднощами навіть при забезпеченні профілактичним лікуванням побутових контактів з ТБ із числа дітей віком <5 років.
Здійсненність	Чи можливо реалізувати інтервенцію? <input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Так <input checked="" type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю		Залежить від умов, інфраструктури охорони здоров'я (наприклад, наявність тестів і ліків) та груп населення (наприклад, підлітки).

Резюме суджень

Проблема	Судження							Застосування
	Ні			Так		Варіюється	Невідомо	
Баланс ефектів	Ні		Рівнозначні	Так			Невизначений	
Достовірність доказових даних	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає досліджень	
Цінність результатів	Значна невизначеність або варіативність		Мінімальна невизначеність	Немає значної невизначеності чи варіативності				
Потреба в ресурсах	Більше ресурсів		Не більше і не менше		Менше	Варіюється	Невідомо	
Співвідношення «витрати/ефективність»	Свідчить на користь порівняння		Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння		Свідчить на користь інтервенції	Варіюється	Немає досліджень	
Забезпечення рівного доступу до послуг	Зменшується				Збільшується	Варіюється	Невідомо	
Прийнятність	Ні			Так		Варіюється	Невідомо	
Здійсненність	Ні			Так		Варіюється	Невідомо	

Висновки

Якими є рівень поширеності ТБ-інфекції, ризики прогресування захворювання на ТБ і кумулятивна поширеність захворювання на ТБ серед побутових контактів без ВІЛ у різних вікових групах у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Рекомендація	На користь <input checked="" type="checkbox"/>	Проти <input type="checkbox"/>	Немає рекомендації <input type="checkbox"/>
Сила рекомендації	Настійна <input type="checkbox"/>	Умовна <input checked="" type="checkbox"/>	
Рекомендація	У країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ дітям віком ≥ 5 років, підліткам та дорослим, які є побутовими контактами осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, у яких за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не виявлено активної форми ТБ, можуть призначати ПЛТ. (Умовна рекомендація, докази низької якості). <i>Примітка: Відповідне клінічне обстеження повинно включати оцінку інтенсивності та ризики експозиції, ризики розвитку активної форми ТБ та/або встановлення наявності інфекції за допомогою тестування на ЛТБІ.</i>		
Обґрунтованість	Група з розробки настанов (ГРН) дійшла висновку, що в цілому потенційна користь профілактичного лікування ТБ для побутових контактів переважає над шкодою, незалежно від віку, враховуючи високий ризик розвитку активної форми туберкульозу. ГРН також зазначила, що баланс отриманої користі та шкоди залежить від підтвердження випадку інфікування за допомогою тесту на ЛТБІ, і показник користі буде вищим для побутових контактів, які мають позитивний результат тесту на ЛТБІ. Досягнуто консенсусу щодо необхідності задіяти більше ресурсів, а доказових даних про співвідношення «витрати-ефективність» бракує. Систематичний огляд показав, що скринінг та лікування ЛТБІ серед контактних осіб може заощадити кошти для системи охорони здоров'я або мати сприятливе інкрементальне співвідношення «витрати-ефективність». Однак шість з цих досліджень були проведені в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, і ГРН зазначила, що результати не можуть бути застосовані до країн з високим рівнем захворюваності на ТБ, де ризики повторного інфікування є високими. ГРН також зазначила наявність доказових даних тривалості захисту в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ. ГРН також звернула увагу на те, що національні програми можуть ґрунтуватися на існуючих програмах для дітей віком < 5 років, що може зменшити потребу в додаткових ресурсах. Було досягнуто консенсусу, що профілактичне лікування побутових контактів може бути прийнятним для ключових зацікавлених сторін, включаючи медичних працівників та керівників програм, хоча розширення цільової вікової групи може стати додатковим тягарем для національних програм, які намагаються впроваджувати профілактичне лікування навіть для дітей віком < 5 років.		
Міркування щодо підгрупи			
Міркування щодо реалізації	З тим, щоби переконатися, що отримання користі від профілактичного лікування переважає шкоду, необхідно провести ретельну клінічну оцінку інтенсивності та ризиків експозиції, ризиків розвитку активної форми ТБ та/або тестування на ЛТБІ. Перед початком профілактичного лікування необхідно виключити активну форму ТБ. Важливо забезпечити підтримку прихильності пацієнтів до лікування, адаптовану до місцевого контексту, щоб забезпечити завершення курсу лікування. Це може бути особливо складно здійснити для певних груп населення, таких як підлітки. Підтримка повинна враховувати їхні потреби. Національні програми мають забезпечувати доступність тестів і препаратів, а також належну підготовку медичних працівників для надання профілактичного лікування побутовим контактам різного віку.		
Моніторинг та оцінка			
Пріоритетні напрями досліджень	Методи покращення прихильності до лікування та рівня завершення лікування. Дослідження з реалізації для підвищення ефективності та результативності ведення побутових контактів (наприклад, інтервенції на побутовому рівні для зменшення бар'єрів). Розробка діагностичних тестів з покращеною ефективністю та прогностичним значенням для реактивації ТБ. Тривалість захисного ефекту шляхом профілактичного лікування в ендемічних щодо ТБ регіонах.		

Таблиці GRADE: систематичний огляд № 1 (SR1)

Систематичний огляд № 11. Ризику інфікування ТБ серед побутових контактів за віковими групами: країни з високим рівнем захворюваності на ТБ

К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Оцінка якості				К-сть випадків		Ефект		Якість	Значення
		Ризик систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	ЛТБІ+ / к-сть протестованих	Група порівняння	0–5 років	ВР (відносний ризик) (95% ДІ)		
Порівнювані вікові групи: група 5–10 років на протипагу групі 0–5 років											
14 досліджень (3–16)	Перехресні дослідження	Незначний ^{a,b}	Значна ^c	Незначна	Незначна ^d	2265/ 8507	1298/ 9526	1.62 (1.25 ; 2.11)	85.1 (34.2 ; 151.1)	Помірна	Важливо
Порівнювані вікові групи: група 10–15 років на протипагу групі 0–5 років											
11 досліджень (3,5,7,9,10–16)	Перехресні дослідження	Незначний ^e	Значна ^f	Незначна	Незначна ^g	2616/ 6782	1093/ 9005	2.33 (1.55 ; 3.5)	161.6 (67.2 ; 303.3)	Помірна	Важливо
Порівнювані вікові групи: група 5–15 років на протипагу групі 0–5 років											
16 досліджень ^h	Перехресні дослідження	Значний ⁱ	Значна ^j	Незначна	Незначна ^k	3709/ 8772	1605/ 5095	1.32 (1.11 ; 1.56)	99.7 (34.9 ; 176.5)	Низька	Важливо
Порівнювані вікові групи: група > 15 років на протипагу групі 0–5 років											
19 досліджень ^l	Перехресні дослідження	Незначний ^m	Значна ⁿ	Незначна	Незначна ^o	13218/ 21962	1979/ 6763	2.04 (1.53 ; 2.63)	293.9 (155.1 ; 475.7)	Помірна	Важливо

^a Потенційна систематична помилка відбору при дослідженнях (4), оскільки лише 69% учасників були побутовими контактами.

^b Потенційна неправильна класифікація: У восьми дослідженнях (5–6,9,12,13,15,16) не вказали, чи були виключені з аналізу побутові контакти з випадками активного ТБ, або не було надано достатньо даних для розрахунку кількості побутових контактів з активним ТБ за віковими стратами.

^c Висока неоднорідність у дослідженнях ($I^2 = 94\%$), ймовірно, через відмінності у фоновій захворюваності на ТБ. Співвідношення ризиків двох досліджень (3,7) показали протилежні ефекти.

^d Невеликий розмір вибірки при дослідженнях (7) (кількість < 50).

^e Потенційна неправильна класифікація: У звітах семи досліджень (5,7,9,12,13,15,16) не вказано, чи були виключені з аналізу побутові контакти з активним ТБ, або не було надано достатньо даних для розрахунку кількості побутових контактів з активним ТБ за віковими стратами.

^f Високий ступінь неоднорідності при дослідженнях ($I^2 = 97\%$), ймовірно, пов'язаний з відмінностями у фоновій захворюваності на ТБ. Співвідношення ризиків в одному дослідженні (7) показало протилежний ефект.

^g Широкий 95% ДІ об'єднаного співвідношення ризиків. Невеликий розмір вибірки досліджень (7) ($n < 50$) і (13) (кількість < 100).

^h Включені дослідження: (5,7,10,12,14,17–27).

ⁱ Потенційна систематична помилка відбору в (18), оскільки лише 89% учасників були побутовими контактами.

^j Високий ступінь неоднорідності при дослідженнях ($I^2 = 93\%$), ймовірно, через відмінності у фоновій захворюваності на ТБ. Співвідношення ризиків у трьох дослідженнях (7, 20, 22) показали протилежні ефекти.

^k Невеликий розмір вибірки при дослідженнях (7) та (19) (кількість < 50).

^l Включені дослідження: (5–7,10–12,14–17,20–28).

^m Потенційна неправильна класифікація: у звітах десяти досліджень (5–7, 12, 13, 16, 21, 22, 25, 28) не вказано, чи були виключені з аналізу побутові контакти з випадками активного ТБ, або не було надано достатніх даних для розрахунку кількості побутових контактів з активним ТБ по кожній віковій страті.

ⁿ Високий ступінь неоднорідності при дослідженнях ($I^2 = 98\%$), ймовірно, через відмінності у фоновій захворюваності на ТБ.

^o Невеликий розмір вибірки при дослідженнях 7 та 28 (кількість < 100).

Систематичний огляд № 2

Систематичний огляд № 2. Розвиток активної форми ТБ у побутових контактів з випадками ТБ-інфекцією у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ

К-сть досліджень	Оцінка якості						К-сть контактів (активний ТБ/ЛТБІ)		Ефект		Якість	Значення
	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Обмеження	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Група порівняння	0–5 років	ВР (відносний ризик) (95% ДІ)	Абсолютний на 1000 населення (95% ДІ)		
Порівнювані вікові групи: група 5–15 років на противагу групі 0–5 років												
4 (10,15,18,24)	Когортне	Незначний	Незначні	Значна ^a	Незначна	Значна ^b	54/1329	73/630	0.28 (0.12; 0.65)	83.8 (40.3; 102.3)	Низька	Критичне
Порівнювані вікові групи: група > 15 років на противагу групі 0–5 років												
3 (10,15,24)	Когортне	Незначний	Незначні	Значна ^c	Незначна	Незначна	186/4746	73/595	0.22 (0.08; 0.60)	95.5 (49.1; 112.6)	Помірна	Критичне

Оскільки було проведено мало досліджень за іншими категоріями, в таблиці представлені лише дані досліджень у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ із періодом спостереження 1-2 роки.

^a Серйозні невідповідності через неоднорідність ($I^2 = 71\%$). Одне дослідження показало підвищений ризик у віковій групі 5-15 років. В інших дослідженнях цього не спостерігалось.

^b Невелика кількість подій.

^c Високий ступінь неоднорідності при дослідженнях ($I^2 = 89,3\%$), ймовірно, обумовлено відмінностями у фоновій захворюваності на ТБ та методах, що використовуються для діагностики активної форми ТБ.

Систематичний огляд № 3

Кумулятивна (сукупна) поширеність захворювання на ТБ серед побутових контактів з випадками ТБ, незалежно від вихідного статусу інфікування ТБ, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ.

К-сть досліджень	Оцінка якості						К-сть контактів (активний ТБ/загальна к-сть контактів)		Ефект		Якість	Значення
	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Обмеження	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Група порівняння	0–5 років	ВР (відносний ризик) (95% ДІ)	Абсолютний на 1000 населення (95% ДІ)		
Порівнювані вікові групи: група 5–15 років на противагу групі 0–5 років												
6 (10,15,18,19,24,29) ^a	Когортне	Незначний	Незначні	Значна ^b	Незначна	Незначна	131/4389	203/2903	0.39 (0.18; 0.85)	42.9 (10.6; 57.6)	Помірна	Важливо
Порівнювані вікові групи: група > 15 років на противагу групі 0–5 років												
4 (9,14,23,28)	Когортне	Незначний	Незначні	Незначна	Незначна	Незначна	417/10856	192/2764	0.68 (0.56; 0.83)	22 (12.1; 30.3)	Висока	Важливо

У зв'язку з невеликою кількістю досліджень за іншими категоріями в таблиці представлені тільки дані досліджень з періодом спостереження 1-2 роки в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ.

^a Одне дослідження з випадковими значеннями (29) було виключено через невизначеність щодо випадків, які були включені (випадки поширення на противагу новим випадкам).

^b Високий ступінь неоднорідності при дослідженнях ($I^2 = 87,6\%$), ймовірно, через відмінності у фоновій захворюваності на ТБ.

Порівняння із загальною популяцією для систематичного огляду № 2

Розвиток захворювання на ТБ серед побутових контактів з випадками ТБ-інфекції у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ

Порівняння із загальною популяцією (спостереження протягом 12 місяців)

Оцінка якості						Кількість контактних осіб (активний ТБ/к-сть випадків ЛТБІ)		Ефект		Якість	Значення
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Група порівняння	Загальна популяція ¹	ВР (відносний ризик) (95% ДІ)	Абсолютний на 1000 населення (95% ДІ)		
Порівняння: Побутові контакти віком 0-5 років порівно з населенням в цілому											
2 (10,18)	Когортне дослідження	Значний ^b	Значна ^c	Незначна	Дуже значна ^d	0/35	41/10 000	24.32 (0.73;811.02)	63 (-0.7;2187.1)	Дуже низька	Критичне
						32/230	13/10 000				
Порівняння: Побутові контакти 5-9 років порівно з населенням в цілому											
1 (10)	Когортне дослідження	Значний ^b	Незначна	Незначна	Значна ^f	12/298	13/10 000	30.98 (14.26;67.31)	39 (17.2;86.2)	Низька	Критичне
Порівняння: Побутові контакти віком 10-14 років порівно з населенням в цілому											
1 (10)	Когортне дослідження	Значний ^b	Незначна	Незначна	Значна ^f	26/363	13/10 000	55.1 (28.55;106.33)	70.3 (35.8;136.9)	Низька	Критичне
Порівняння: Побутові контакти віком 5-15 років порівно з населенням в цілому											
2 (10,18)	Когортне дослідження	Значний ^b	Незначна ^e	Незначна	Значна ^f	4/67	41/10 000	27.13 (17.47;54.07)	70.5 (21.3;220.7)	Низька	Критичне
						38/661	13/10 000				
Порівняння: Побутові контакти віком > 15 років порівно з населенням в цілому											
1 (10)	Когортне дослідження	Значний ^b	Незначна	Незначна	Значна ^f	155/3879 38.7 (21.4; 69)	13/10 000	30.74 (17.46;54.07)	38.7 (21.4;69)	Низька	Критичне

^a ЛТБІ не поширюється на загальну популяцію.

^b Висока ймовірність систематичної помилки при встановленні діагнозу. Випадки ТБ у загальній популяції виявляються пасивно, тоді як випадки ТБ у контактних осіб виявляються активно, в результаті - відносні та абсолютні ризики можуть бути переоцінені. Склад загальної та досліджуваної популяцій відрізняється (загальне населення різного віку на протипагу певній віковій групі).

^c Високий ступінь неоднорідності ($I^2 = 83,9\%$) при дослідженнях, ймовірно, через відмінності у фоновій захворюваності на ТБ.

^d Значна неточність з широким 95% ДІ для оцінок ефекту, ймовірно, через невеликий розмір дослідження та кількість кінцевих подій.

^e $I^2 = 72,5\%$, що вказує на помірний ступінь неоднорідності, ймовірно, через відмінності у фоновій захворюваності на ТБ; однак простежується тенденція у вікових групах і дослідженнях.

^f Невелика кількість подій і широкий 95% ДІ.

Розвиток захворювання на ТБ у побутових контактів з випадками ТБ-інфекції в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ
Порівняння із загальною популяцією (спостереження протягом ≤ 24 місяців)^a

Оцінка якості						К-сть контактних осіб (активний ТБ/к-сть випадків ЛТБІ)		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Група порівняння	Загальна популяція ^b	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний на 1000 населення (95% ДІ)		
Порівняння: Побутові контакти віком 0–5 років порівняно з популяцією в цілому											
3 (10,18,24)	Когортне дослідження	Значний ^c	Значна ^d	Незначна	Значна ^e	0/35	82/10 000	22.87 (7.65;68.63)	108.6 (33;334.6)	Дуже низька	Важливо
						26/320	41/10 000				
						32/230	26/10 000				
Порівняння: Побутові контакти віком 5–9 років порівняно з популяцією в цілому											
1 (10)	Когортне дослідження	Значний ^c	Незначна	Незначна	Значна ^e	12/298	26/10 000	15.49 (7.89;30.4)	37.7 (17.9;76.4)	Низька	Важливо
Порівняння: Побутові контакти віком 10–14 років порівняно з популяцією в цілому											
1 (24)	Когортне дослідження	Значний ^c	Незначна	Незначна	Значна ⁵	26/363	26/10 000	27.55 (16.16;46.96)	69 (39.4;119.5)	Низька	Важливо
Порівняння: Побутові контакти віком 5–15 років порівняно з популяцією в цілому											
3 (10,18,24)	Когортне дослідження	Значний ^c	Значна ^f	Незначна	Значна ^e	4/67	82/10 000	8.22 (2.3;29.36)	35.8 (6.5;140.8)	Дуже низька	Важливо
						6/475	41/10 000				
						38/661	26/10 000				
Порівняння: Побутові контакти віком > 15 років порівняно з популяцією в цілому											
2 (10,24)	Когортне дослідження	Значний ^c	Незначна ⁹	Незначна	Незначна	26/571	41/10 000	13.35 (9.46;18.83)	41.4 (28.3;59.7)	Помірна	Важливо
						155/3879	26/10 000				

^a Ці порівняння базуються на дослідженнях з максимальним періодом спостереження протягом 24 місяців. Показник захворюваності на ТБ у загальній популяції було помножено на коефіцієнт 2, щоб оцінити кількість випадків захворювання протягом 24 місяців.

^b ЛТБІ не поширюється на популяцію в цілому.

^c Висока ймовірність виявлення систематичної помилки, оскільки випадки ТБ у загальній популяції виявляються пасивно, тоді як випадки ТБ у контактних осіб виявляються активно. Як наслідок, відносні та абсолютні ризики можуть бути переоцінені. Склад загальної та досліджуваної популяції відрізняється (загальне населення різного віку на протилежну певній віковій групі). Захворюваність на ТБ у популяції оцінювали шляхом множення річного показника захворюваності на коефіцієнт 2.

^d Високий ступінь неоднорідності при дослідженнях ($I^2 = 84,4\%$) - ймовірно, через відмінності у фоновій захворюваності на ТБ

^e Невелика кількість подій і широкий 95% ДІ

^f $I^2 = 88,1\%$, що вказує на високий ступінь неоднорідності, ймовірно, через відмінності у фоновій захворюваності на ТБ; однак простежується тенденція за віковими групами та дослідженнями.

⁹ $I^2 = 16\%$.

Порівняння з загальною популяцією для систематичного огляду № 3

Сукупна поширеність ТБ серед побутових контактів незалежно від вихідного статусу інфікування ТБ, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ

Порівняння із загальною популяцією (спостереження протягом 12 місяців)

Оцінка якості						К-сть контактних осіб (активний ТБ/загальна к-сть контактних осіб)		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Група порівняння	Загальна популяція ^b	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний ризик на 1000 населення (95% ДІ)		
Порівняння: Побутові контакти віком 0–5 років порівняно з популяцією в цілому											
3 (10,18,19)	Когортне дослідження	Значний ^a	Незначна ^b	Незначна	Значна ^c	2/31	28/10 000	25.86 (16.87;39.66)	68 (43.4;105.7)	Низька	Важливо
						9/108	41/10 000				
						73/1791	13/10 000				
Порівняння: Побутові контакти віком 5–9 років порівняно з популяцією в цілому											
1 (10)	Когортне дослідження	Значний ^a	Незначна	Незначна	Значна ^c	35/1464	13/10 000	18.39 (9.75;34.68)	22.6 (11.4;43.8)	Низька	Важливо
Порівняння: Побутові контакти віком 10–14 років порівняно з популяцією в цілому											
1 (10)	Когортне дослідження	Значний ^a	Незначна	Незначна	Значна ^c	45/1340	13/10 000	25.83 (13.97;47.76)	32.3 (16.9;60.8)	Низька	Важливо
Порівняння: Побутові контакти віком 5–15 років порівняно з популяцією в цілому											
3 (10,18,19)	Когортне дослідження	Значний ^a	Незначна ^b	Незначна	Значна ^c	8/102	28/10 000	24.11 (16.89;34.43)	63.2 (43.4;91.4)	Низька	Важливо
						16/161	41/10 000				
						80/2804	13/10 000				
Порівняння: Побутові контакти віком > 15 років порівняно з популяцією в цілому											
1 (10)	Когортне дослідження	Значний ^a	Незначна	Незначна	Незначна	301/9380	13/10 000	24.68 (14.18;42.98)	30.8 (17.1;54.6)	Помірна	Важливо

^a Висока ймовірність помилки при встановленні діагнозу, оскільки випадки ТБ у загальній популяції виявляються пасивно, в той час як випадки ТБ у контактних осіб виявляються активно. Як наслідок, відносні та абсолютні ризики можуть бути переоцінені. Склад загальної та досліджуваної популяцій відрізняється (загальне населення різного віку на протипагу певній віковій групі).

^b I² = 0%.

^c Невелика кількість подій та широкий 95% ДІ.

Кумулятивна поширеність захворювання на ТБ серед осіб, які контактували з випадками ТБ у домогосподарствах, незалежно від початкового статусу інфікування ТБ, у країнах із високою захворюваністю на ТБ

Порівняння із загальною популяцією (спостереження протягом 24 місяців)^a

Оцінка якості						К-сть контактних осіб (активний ТБ/загальна к-сть контактних осіб)		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Група порівняння	Загальна популяція ^b	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний ризик на 1000 населення (95% ДІ)		
Порівняння: Побутові контакти віком 0–5 років порівняно з популяцією в цілому											
5 (10,18,19, 24,29)	Когортне дослідження	Значний ^b	Незначна ^c	Незначна	Значна ^d	2/31	55/10 000	14.8 (9.82;22.3)	83.9 (53.6;129.5)	Низька	Важливо
						37/335	100/10 000				
						9/108	82/10 000				
						55/508	41/10 000				
						73/1791	26/10 000				
Порівняння: Побутові контакти віком 5–9 років порівняно з популяцією в цілому											
1 (10)	Когортне дослідження	Значний ^b	Незначна	Незначна	Значна ^d	35/1464	26/10 000	9.2 (5.55;15.23)	21.3 (11.8;37)	Низька	Важливо
Порівняння: Побутові контакти віком 10–14 років порівняно з популяцією в цілому											
1 (10)	Когортне дослідження	Значний ^b	Незначна	Незначна	Значна ^d	45/1340	26/10 000	12.92 (8.0;20.86)	31 (18.2;51.6)	Низька	Важливо
Порівняння: Побутові контакти віком 5–15 років порівняно з популяцією в цілому											
5 (10,18,19, 24,29)	Когортне дослідження	Значний ^b	Незначна ^e	Незначна	Незначна	8/102	55/10 000	6.29 (2.88;13.72)	32.2 (11.4;77.4)	Низька	Важливо
						5/439	100/10 000				
						16/161	82/10 000				
						10/691	41/10 000				
						80/2804	26/10 000				
Порівняння: Побутові контакти віком > 15 років порівняно з популяцією в цілому											
3 (10,24,29)	Когортне дослідження	Значний ^b	Незначна ^f	Незначна	Незначна	34/432	100/10 000	11.67 (7.55;18.02)	59.4 (36.5;94.7)	Помірна	Важливо
						49/719	41/10 000				
						301/9380	26/10 000				

^a Ці порівняння проводили при дослідженнях з максимальним періодом спостереження протягом 24 місяці. Захворюваність на ТБ у загальній популяції була помножена на коефіцієнт 2, щоб оцінити кількість випадків, що сталися протягом 24 місяців.

^b Є висока ймовірність похибки при встановленні діагнозу, оскільки випадки ТБ у загальній популяції виявлялися пасивно, тоді як випадки ТБ у контактних осіб виявлялися активно. Як наслідок, відносний та абсолютний ризики можуть бути переоцінені. Склад загальної та досліджуваної популяцій відрізняється (загальне населення різного віку проти певної вікової групи), а захворюваність на ТБ у популяції оцінювали шляхом множення річного показника зареєстрованих випадків захворювання на коефіцієнт 2.

^c Помірна неоднорідність між дослідженнями ($I^2 = 67,1\%$), ймовірно, через відмінності у фоновій захворюваності на ТБ.

^d Невелика кількість подій і широкий 95% ДІ.

^e Високий рівень неоднорідності між дослідженнями ($I^2 = 87,5\%$), ймовірно, через відмінності у фоновій захворюваності на ТБ.

Питання PICO № 2: Якою є точність симптоматичного скринінгу ВООЗ для виключення захворювання на ТБ у осіб з ВІЛ, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ)?

Популяція:	Отримання АРТ людьми, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ)	Загальна інформація Перед призначенням профілактичного лікування ТБ необхідно виключити активну форму ТБ. Починаючи з 2011 року, ВООЗ рекомендує використовувати правило скринінгу за чотирма симптомами - поточний кашель, втрата ваги, нічна пітливість і підвищена температура - для виключення активної форми ТБ у ЛЖВ перед початком профілактичного лікування ТБ. Ця політика сприяла більш широкому використанню профілактичного лікування в усьому світі: у 2015 році таку терапію отримали майже 1 мільйон осіб. З моменту прийняття рекомендації у 2011 році було значно збільшено охоплення пацієнтів антиретровірусною терапією, а недавні дослідження показали додатковий (адитивний) ефект профілактичного лікування ТБ та антиретровірусної терапії (АРТ).
Інтервенція:	Рекомендований ВООЗ скринінг за чотирма симптомами плюс рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) на виявлення патології. Позитивний результат скринінгу визначається як наявність будь-якого з чотирьох симптомів; для дорослих та підлітків: кашель будь-якої тривалості, втрата ваги, нічна пітливість або висока температура; для дітей: набір ваги, що не відповідає нормі, висока температура, поточний кашель або історія контактування з ТБ-випадком.	
Роль проведення тесту:	Виключити активний туберкульоз, перш ніж проводити профілактичне лікування.	
Пов'язані методи лікування:	Негативний результат скринінгу → ПЛТ.	
Очікувані результати:	Істинно позитивний результат: правильна ідентифікація особи з активною формою ТБ, яка потребує подальшого обстеження. Хибнонегативний результат: неправильна ідентифікація особи з активною формою ТБ як такої, що не має ТБ. Істинно негативний результат: правильна ідентифікація особи як такої, що не має активної форми ТБ. Хибнопозитивний результат: неправильна ідентифікація особи як такої, що потребує подальшого обстеження, хоча насправді у людини негативна реакція на ТБ.	
Країни:	Країни з високим рівнем захворюваності на туберкульоз (розрахунковий рівень захворюваності на туберкульоз становить ≥ 100 людей на 100 000 населення).	
Значення для:	Системи охорони здоров'я та громадського здоров'я.	
Підгрупи:		

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження								Додаткові міркування
Проблема	Чи є проблема пріоритетною? ○ Ні ● Так ○ Варіюється ○ Не знаю	ТБ є найбільш частою причиною смерті серед випадків ВІЛ/СНІДу в усьому світі, незважаючи на прогрес у доступі до антиретровірусної терапії (АРТ). У 2015 році ТБ став причиною 0,4 мільйона випадків смерті серед людей, які живуть з ВІЛ, що становить третину від усієї кількості випадків смерті, пов'язаних з ВІЛ. Профілактичне лікування ТБ є одним з ключових напрямів спільної боротьби з туберкульозом та ВІЛ-інфекцією. Профілактичне лікування може знизити захворюваність на ТБ приблизно на 30% і до 60% серед тих, хто має позитивний результат туберкулінової шкірної проби. Перед початком профілактичного лікування необхідно виключити активну форму ТБ.								
	Точність тесту	Наскільки точним є тест? ○ Дуже неточний ○ Неточний ● Точний ○ Дуже точний ○ Варіюється ○ Не знаю	Ми провели систематичний огляд для оцінки ефективності рекомендованого ВООЗ правила скринінгу за чотирма симптомами для виключення активної форми ТБ перед початком профілактичного лікування ВІЛ-позитивних людей. Там, де це було можливо, аналіз підгруп проводився за статусом АРТ, оскільки метою цього огляду було вивчення ефекту при застосуванні АРТ.							
		Підгрупа	Тип скринінгу	К-сть досліджень	Сукупна чутливість(%) (95% ДІ)	Сукупна специфічність (%) (95% ДІ)	Негативне прогностичне значення поширеності ТБ (%)			
							1	5	10	20
		Пацієнти на АРТ	Скринінг лише на симптоми	7	51.0 (28.4;73.2)	70.7 (47.8;86.4)	99.3	96.5	92.8	85.2
			Скринінг симптомів плюс рентгенографія ОГК на виявлення патології	2	84.6 (69.7;92.9)	29.8 (26.3;33.6)	99.5	97.4	94.6	88.6
		Ті, хто не отримує АРТ	Скринінг лише на симптоми	15	89.3 (82.6;93.6)	27.2 (17.3;40.0)	99.6	98.0	95.8	91.1
			Скринінг симптомів плюс рентгенографія ОГК на патології	5	94.3 (76.2;98.8)	20.1 (7.6;43.8)	99.7	98.5	97.0	93.4
	Вагітні жінки	Скринінг лише на симптоми	4	27.1 (16.3;41.7)	82.4 (79.1;85.2)	99.1	95.6	91.1	81.9	
	Діти	Скринінг лише на симптоми	1	100 (76.8;100)	4.3 (1.8;8.7)	100	100	100	100	
		<p>Два дослідження надали дані про поєднання рентгенографії органів грудної клітки та правила скринінгу за чотирма симптомами у ЛЖВ, які отримують АРТ. В одному дослідженні використовували будь-яку патологію при рентгенографії органів грудної клітки, а в іншому – патологію органів грудної клітки на рентгенівському знімку, що вказує на ТБ. Обидва дослідження показали підвищення чутливості (з 60% до 88% і 53% до 80%) і зниження специфічності (з 55% до 26% і 55% до 37%) при додаванні результатів виявлення патології на рентгенографії ОГК. Сукупна чутливість у дослідженнях комбінації патологічних результатів рентгенографії грудної клітки та правила скринінгу за чотирма симптомами (84,6%, 95% ДІ 69,7;92,9) була вищою, ніж при застосуванні лише правила скринінгу за симптомами (52,2%, 95% ДІ 38,0;66,0); однак специфічність знизилася (29,8%, 95% ДІ 26,3;33,6 на протизвагу 55,5%, 95% ДІ 51,8;59,2). Відмінності в чутливості та специфічності, залежно від типу скринінгу, були статистично значущими.</p> <p>У всіх дослідженнях медіана поширеності ТБ серед ВІЛ-позитивних людей, які отримують і не отримують АРТ, становила 1,5% (IQR: 0,6-3,5%) і 11,3% (IQR: 6,7-16,1%), відповідно. При поширеності ТБ в 1,0% негативне прогностичне значення правила скринінгу на наявність симптомів становить 99,3%, а додавання результатів патології на рентгенографії органів грудної клітки збільшує це значення на 0,2%.</p>								

Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування																																																											
<p>Чи отримання користі превалює над шкодою?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Так ○ Ні ○ Рівнозначні ○ Не визначено 	<p>Очікуваним бажаним ефектом скринінгу є правильне виявлення ЛЖВ, які не мають активної форми ТБ, а отже, відповідають критеріям включення до програм профілактичного лікування ТБ (істинно негативні результати). Іншим бажаним ефектом є правильне виявлення осіб з ТБ, діагноз яких буде підтверджено подальшими дослідженнями (істинно позитивні результати). Очікуваним небажаним ефектом є неправильна класифікація особи з ТБ, як такої, що не має ТБ (хибнонегативні результати), оскільки це призведе до неналежного лікування активного ТБ за допомогою режиму профілактичного лікування ТБ. Крім того, особи з позитивним результатом скринінгу будуть змушені проходити подальші обстеження на ТБ, хоча вони фактично мають негативний результат на ТБ (хибнопозитивні результати).</p> <p>Дорослі та підлітки, які отримують АРТ</p> <table border="1" data-bbox="510 512 1715 1078"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Вид скринінгу</th> <th rowspan="2">Точність тесту</th> <th rowspan="2">Результати тесту</th> <th colspan="3">Ефект на 1000 осіб, які пройшли скринінг</th> <th rowspan="2">Якість доказових даних</th> </tr> <tr> <th>Поширеність 1%</th> <th>Поширеність 5%</th> <th>Поширеність 10%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Лише скринінг на симптоми</td> <td>Чутливість(%): 51.0 (28.4;73.2)</td> <td>Істинно позитивний</td> <td>5 (3–7)</td> <td>26 (14–37)</td> <td>51 (28–73)</td> <td rowspan="2">Низька</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Хибнонегативний</td> <td>5 (3–7)</td> <td>24 (13–36)</td> <td>49 (27–72)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>Специфічність (%): 70.7 (47.8;86.4)</td> <td>Істинно негативний</td> <td>700 (473–855)</td> <td>672 (454–821)</td> <td>636 (430–778)</td> <td rowspan="2">Низька</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Хибнопозитивний</td> <td>290 (135–517)</td> <td>278 (129–496)</td> <td>264 (122–470)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Скринінг на симптомт плюс рентгенографія органів грудної клітки на виявлення патології</td> <td>Чутливість (%): 84.6 (69.7;92.9)</td> <td>Істинно позитивний</td> <td>8 (7–9)</td> <td>42 (35–46)</td> <td>85 (70–93)</td> <td rowspan="2">Помірна</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Хибнонегативний</td> <td>2 (1–3)</td> <td>8 (4–15)</td> <td>15 (7–30)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Специфічність (%): 29.8 (26.3;33.6)</td> <td>Істинно негативний</td> <td>295 (260–327)</td> <td>283 (250–314)</td> <td>268 (237–297)</td> <td rowspan="2">Висока</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Хибнопозитивний</td> <td>695 (663–30)</td> <td>667 (636–700)</td> <td>632 (603–663)</td> </tr> </tbody> </table> <p>У дослідженнях, включених до огляду, медіана поширеності ТБ становила 1,5% серед ЛЖВ, які отримують АРТ. Відповідно, у гіпотетичній популяції в кількості 1000 ЛЖВ і поширеності ТБ на рівні 1%, тільки скринінг симптомів помилково класифікував би п'ятьох пацієнтів з ТБ як таких, що не мають ТБ і не потребують профілактичного лікування ТБ, тоді як за результатами скринінгу симптомів плюс рентгенографії органів грудної клітки на виявлення патології помилково призначили б профілактичне лікування лише двом пацієнтам з ТБ.</p> <p>При поширеності випадків ТБ на рівні 1% лише скринінг симптомів потребував би обстеження на ТБ 58 додаткових пацієнтів без ТБ на кожний виявлений випадок туберкульозу. Аналогічно, при застосуванні скринінгу симптомів плюс рентгенографії органів грудної клітки на виявлення патологій, кількість ВІЛ-позитивних людей, які потребують обстеження на ТБ, збільшиться (87 додаткових пацієнтів без ТБ на кожен виявлений випадок ТБ).</p>	Вид скринінгу	Точність тесту	Результати тесту	Ефект на 1000 осіб, які пройшли скринінг			Якість доказових даних	Поширеність 1%	Поширеність 5%	Поширеність 10%	Лише скринінг на симптоми	Чутливість(%): 51.0 (28.4;73.2)	Істинно позитивний	5 (3–7)	26 (14–37)	51 (28–73)	Низька		Хибнонегативний	5 (3–7)	24 (13–36)	49 (27–72)		Специфічність (%): 70.7 (47.8;86.4)	Істинно негативний	700 (473–855)	672 (454–821)	636 (430–778)	Низька		Хибнопозитивний	290 (135–517)	278 (129–496)	264 (122–470)	Скринінг на симптомт плюс рентгенографія органів грудної клітки на виявлення патології	Чутливість (%): 84.6 (69.7;92.9)	Істинно позитивний	8 (7–9)	42 (35–46)	85 (70–93)	Помірна		Хибнонегативний	2 (1–3)	8 (4–15)	15 (7–30)		Специфічність (%): 29.8 (26.3;33.6)	Істинно негативний	295 (260–327)	283 (250–314)	268 (237–297)	Висока			Хибнопозитивний	695 (663–30)	667 (636–700)	632 (603–663)	<p>Якщо додати рентгенографію органів грудної клітки з виявленою патологією, це може призвести до того, що більше пацієнтів будуть змушені проходити обстеження, коли у них немає ТБ. З ними можуть бути втрачено контакт для подальшого спостереження під час досліджень, що призведе до втрати можливості розпочати профілактичне лікування ТБ. Використання рентгенографії органів грудної клітки може зменшити занепокоєння медичних працівників щодо розвитку стійкості до протитуберкульозних препаратів.</p>
	Вид скринінгу				Точність тесту	Результати тесту	Ефект на 1000 осіб, які пройшли скринінг			Якість доказових даних																																																			
Поширеність 1%		Поширеність 5%	Поширеність 10%																																																										
Лише скринінг на симптоми	Чутливість(%): 51.0 (28.4;73.2)	Істинно позитивний	5 (3–7)	26 (14–37)	51 (28–73)	Низька																																																							
		Хибнонегативний	5 (3–7)	24 (13–36)	49 (27–72)																																																								
	Специфічність (%): 70.7 (47.8;86.4)	Істинно негативний	700 (473–855)	672 (454–821)	636 (430–778)	Низька																																																							
		Хибнопозитивний	290 (135–517)	278 (129–496)	264 (122–470)																																																								
Скринінг на симптомт плюс рентгенографія органів грудної клітки на виявлення патології	Чутливість (%): 84.6 (69.7;92.9)	Істинно позитивний	8 (7–9)	42 (35–46)	85 (70–93)	Помірна																																																							
		Хибнонегативний	2 (1–3)	8 (4–15)	15 (7–30)																																																								
	Специфічність (%): 29.8 (26.3;33.6)	Істинно негативний	295 (260–327)	283 (250–314)	268 (237–297)	Висока																																																							
		Хибнопозитивний	695 (663–30)	667 (636–700)	632 (603–663)																																																								
Баланс користі та шкоди																																																													

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Доказові дані точності	<p>Яка загальна достовірність доказових даних точності тесту?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Дуже низька ● Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень 	<p>Було проведено систематичний огляд, який виявив два перехресних дослідження щодо рекомендованого ВООЗ правила скринінгу за чотирма симптомами плюс рентгенографії грудної клітки на виявлення патологій. 646 учасників взяли участь у дослідженнях, з яких 39 (6,0%) мали активну форму ТБ. Якість доказів для істинно позитивних-хибнонегативних результатів була визнана помірною через значну неточність, тоді як для істинно негативних-хибнонегативних результатів - високою. З огляду на помірну якість доказових даних істинно позитивних-хибнонегативних результатів, а також враховуючи невелику кількість досліджень, загальний рівень якості доказових даних було визнано низьким.</p>	
Ефекти ведення пацієнта	<p>Якою є загальна достовірність доказів впливу лікування, що ґрунтується на результатах тестування?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Значна невизначеність ○ Незначна невизначеність 	<p>Дослідження, включені до огляду, не були призначені для оцінки впливу різних стратегій скринінгу на результати лікування пацієнтів (наприклад, захворюваність на активну форму туберкульоз, смертність, стійкість до лікарських препаратів).</p>	<p>Ефективність профілактичного лікування ТБ може залежати від підтвердження ТБ-інфекції за допомогою тесту на ЛТБІ.</p>
Значення результатів	<p>Чи існує значна невизначеність або варіативність у тому, як більшість людей оцінюють основні результати?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Значна невизначеність або варіативність ○ Відсутність значної невизначеності чи варіативності 		<p>Додавання рентгенографії органів грудної клітки на виявлення патології збільшує навантаження на пацієнтів. Для пацієнтів важлива більша впевненість у виключенні активної форми туберкульозу.</p>
Потреба в ресурсах	<p>Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Більші потреби в ресурсах ○ Менші потреби в ресурсах ○ Ні більше, ні менше ресурсів ○ Потреби варіюються ○ Не знаю 		<p>Потреба у більших ресурсах, особливо за умов недоступності рентгенографії грудної клітки. Рентгенографія органів грудної клітки збільшила б кількість ВІЛ-позитивних людей, які проходять подальші обстеження на ТБ.</p>

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Співвідношення «витрати-ефективність»	Чи співвідношення «витрати-ефективність» тесту свідчить на користь інтервенції чи на користь порівняння? <ul style="list-style-type: none"> ○ Свідчить на користь порівняння ○ Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння ○ Свідчить на користь інтервенції ○ Варіюється ● Немає включених досліджень 		Співвідношення «витрати-ефективність» може відрізнятися залежно від регіону та інфраструктури системи охорони здоров'я.
Забезпечення рівного доступу до послуг	Який це матиме вплив на забезпечення рівного доступу до медичних послуг? <ul style="list-style-type: none"> ○ Зменшиться ○ Збільшиться ● Варіюється ○ Не знаю 		Вплив на забезпечення рівного доступу до медичних послуг залежить від країни (наприклад, доступність проведення рентгенографії грудної клітки: може збільшити або зменшити рівний доступ до послуг).
Прийнятність	Чи є тест прийнятним для ключових зацікавлених сторін? <ul style="list-style-type: none"> ○ Ні ○ Так ● Варіюється ○ Не знаю 		Залежить від наявності ресурсів та інфраструктури (наприклад, від забезпечення електропостачання, спеціалістами-рентгенологами).
Можливість реалізації	Чи існує можливість проведення тесту? <ul style="list-style-type: none"> ○ Ні ○ Так ● Залежно від ситуації ○ Не знаю 		Значно варіюється, головним чином, залежно від місця розташування, інфраструктури системи охорони здоров'я та завантаженості клінік з дослідження ВІЛ.

Резюме оціночних суджень

Проблема	Оціночне судження							Застосування
	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	
Точність тесту	Дуже неточний	Неточний	Точний	Дуже точний		Варіюється	Не знаю	
Баланс ефектів	Ні		Паритет	Так			Точно не визначено	
Достовірність доказових даних точності тесту	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає досліджень	
Достовірність доказових даних впливу лікування	Значна невизначеність			Незначна невизначеність				
Значення результатів	Істотна невизначеність або варіативність			Відсутність істотної невизначеності чи варіативності				
Потреба в ресурсах	Значна потреба		А ні більше, а ні менше ресурсів		Менше ресурсів	Потреба змінюється	Не знаю	
Співвідношення «витрати-ефективність»	Свідчить на користь порівняння		Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння		Свідчить на користь інтервенції	Варіюється	Немає досліджень	
Забезпечення рівного доступу до послуг	Зменшується				Збільшується	Варіюється	Не знаю	
Прийнятність	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	
Здійсненність	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	

Висновки

Якою є точність симптоматичного скринінгу ВООЗ плюс рентгенографія органів грудної клітки на виявлення патології для виключення захворювання на ТБ у людей з ВІЛ, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ)?

Тип рекомендації	Проведення лише симптоматичного скринінгу <input type="checkbox"/>	Проведення симптоматичного скринінгу + рентгенографія органів грудної клітки <input checked="" type="checkbox"/>	Немає рекомендації <input type="checkbox"/>
Сила рекомендації	Настійна <input type="checkbox"/>	Умовна <input checked="" type="checkbox"/>	
Рекомендація	Рентгенографія грудної клітки може бути запропонована ЛЖВ, які отримують АРТ, а профілактичне лікування - тим, хто не має відхилень від норми на рентгенологічних знімках. (Умовна рекомендація, докази низької якості) Примітка: Рентгенографія органів грудної клітки не повинна бути обов'язковою умовою для початку профілактичного лікування.		
Оціночне судження	Загалом, Група з розробки настанов (ГРН) погодилася, що правило проведення скринінгу за чотирма симптомами є дуже корисним для виключення активної форми ТБ перед тим, як надавати профілактичне лікування ТБ ЛЖВ, незалежно від того, чи отримують вони АРТ. ГРН також відзначила незначне отримання потенційної користі від додаткового використання результатів рентгенографії на виявлення патології на додаток до правила скринінгу за чотирма симптомами. Крім того, більш широке використання рентгенографії органів грудної клітки може призвести до хибнопозитивних результатів скринінгу, в результаті чого виникне необхідність обстеження більшої кількості клієнтів на наявність ТБ та інших захворювань. Тому ГРН ще раз підкреслила, що рентгенографія органів грудної клітки має сенс лише тоді, коли вона не перешкоджає наданню профілактичного лікування для ЛЖВ. ГРН також зазначила, що скринінг симптомів разом результатами патології на рентгенографії органів грудної клітки чи без них буде прийнятним як для окремих осіб, так і для менеджерів програм. Крім того, використання рентгенографії органів грудної клітки може підвищити впевненість медичних працівників щодо виключення активної форми ТБ, та зменшити їхнє занепокоєння щодо розвитку лікарсько-стійкого ТБ. Впровадження рентгенографії органів грудної клітки може призвести до витрат для клієнтів, а також незручностей, оскільки доведеться обстежувати більшу кількість клієнтів на наявність ТБ та інших захворювань.		
Міркування щодо підгруп	Хоча не було знайдено жодного дослідження стосовно додаткової ролі рентгенографії органів грудної клітки при тестуванні вагітних жінок, ГРН зазначила, що вагітні жінки, які живуть з ВІЛ, також можуть отримати користь, за умови дотримання належної клінічної практики для запобігання будь-якому значному ризику для плоду. ГРН відзначила недостатність даних щодо користі застосування правила скринінгу для дітей, які живуть з ВІЛ. Єдине дослідження показало, що правило скринінгу симптомів, яке наразі рекомендується для дітей з ВІЛ, працює добре, але не було повідомлено про шкоду або проблеми, пов'язані з цим правилом (наприклад, про потреби в ресурсах для його реалізації). Скринінг на основі симптомів є загальноприйнятним серед клієнтів і може бути реалізований в країнах з обмеженими ресурсами. Тому ГРН вирішила надати таку саму настійну рекомендацію.		
Міркування щодо реалізації	Додаткове використання результатів патології на рентгенографії органів грудної клітки разом з правилом скринінгу симптомів ускладнить логістику, збільшить вартість, робоче навантаження, інфраструктуру та наявність кваліфікованого персоналу. ГРН зазначила, що проведення рентгенографії органів грудної клітки не повинно бути обов'язковою вимогою чи перешкодою для початку профілактичного лікування ТБ у ЛЖВ через потребу в додаткових ресурсах, враховуючи незначне збільшення негативного прогностичного значення. ЛЖВ, які мають будь-який з чотирьох симптомів або результати рентгенографії органів грудної клітки, які не відповідають нормі, можуть мати активну форму ТБ і повинні пройти обстеження на ТБ та інші захворювання. В якості початкового діагностичного тесту слід використовувати Xpert MTB/RIF. Інші захворювання, які викликають будь-який з чотирьох симптомів, повинні бути досліджені відповідно до національних настанов і належної клінічної практики. ЛЖВ, які мають будь-який з чотирьох симптомів, але у яких за результатами обстеження було виключено активну форму ТБ, можна розглянути на предмет проведення профілактичного лікування. Метод скринінгу за чотирма симптомами рекомендується для всіх ЛЖВ під час кожного візиту до медичного закладу або контакту з медичним працівником. Оскільки поєднання рентгенографії органів грудної клітки з симптоматичним скринінгом при кожному візиті може представляти значний тягар як для системи охорони здоров'я, так і для клієнтів; його слід використовувати лише для виключення активної форми ТБ перед призначенням профілактичного лікування, з відповідним дотриманням вимог належної клінічної практики. Роль рентгенографії органів грудної клітки при регулярному скринінгу на ТБ та його оптимальна частота є невизначеною. Місцеві органи влади повинні визначати її застосування та частоту проведення на основі місцевої епідеміології, інфраструктури охорони здоров'я та доступності ресурсів. Важливо забезпечити наявність рентгенографії ОГК та підготовлених медичних працівників (наприклад, спеціалістів-рентгенологів) для виконання правил скринінгу.		
Моніторинг та оцінка			
Пріоритетні напрями досліджень	<ul style="list-style-type: none"> • Дослідження ефективності та здійсненності алгоритмів, запропонованих у цих настановах. • Зокрема, дані про правила скринінгу дітей та вагітних жінок. 		

Таблиці GRADE

Запитання: Яка ефективність рекомендованого ВООЗ скринінгу за чотирма симптомами для виключення захворювання на ТБ у людей з ВІЛ?

Населення: Дорослі та підлітки з ВІЛ, які отримують АРТ

Чутливість	0.51 (95% ДІ: 0.28 ; 0.73)	Поширеність	1%	5%	10%
Специфічність	0.71 (95% ДІ: 0.48 ; 0.86)				

Результат	Кількість досліджень; кількість пацієнтів	Дизайн дослідження	Фактори, що можуть знизити якість доказів					Ефект на 1000 протестованих пацієнтів	Ефект на 1000 протестованих пацієнтів	Ефект на 1000 протестованих пацієнтів	Точність тесту Якість доказових даних
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість доказових даних	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Неточність	Систематична помилка публікації	Вірогідність попереднього тестування - 1%	Вірогідність попереднього тестування - 5%	Вірогідність попереднього тестування - 10%	
Істинно позитивні (пацієнти з активним ТБ)	7 досліджень; 4640 пацієнтів	Перехресне (когортний тип)	Незначний	Незначна	Значна ^a	Значна ^b	Немає ^c	5 (3; 7)	26 (14; 37)	51 (28; 73)	Низька
Хибнонегативні (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що не мають активного ТБ)								5 (3; 7)	24 (13; 36)	49 (27; 72)	
Істинно негативні (пацієнти без активного ТБ)	7 досліджень; 4640 пацієнтів	Перехресне (когортний тип)	Незначний	Незначна	Значна ^a	Значна ^b	Немає ^c	700 (473; 855)	672 (454; 821)	636 (430; 778)	Низька
Хибнопозитивні (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що мають активну форму ТБ)								290 (135; 517)	278 (129; 496)	264 (122; 470)	

З посилань 31-37

^a Значна неоднорідність щодо чутливості та специфічності. Оцінку знижено на 1.

^b Широкі довірчі інтервали. Оцінку знижено на 1.

^c Не виключена можливість систематичної помилки публікації, але її не вважають достатньою для зниження рейтингу.

Запитання: Яка ефективність комбінації рентгенографії грудної клітки та рекомендованого ВООЗ скринінгу за чотирма симптомами для виключення захворювання на ТБ у людей з ВІЛ?

Населення: Дорослі та підлітки з ВІЛ, які отримують АРТ

Чутливість	0.85 (95% ДІ: 0.70 ; 0.93)				
Специфічність	0.30 (95% ДІ: 0.26 ; 0.33)	Поширеність	1%	5%	10%

Результат	Кількість досліджень; кількість пацієнтів	Дизайн дослідження	Фактори, що можуть знизити якість доказів				Effect per 1000 patients tested			Точність тесту Якість доказових даних	
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість доказових даних	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Неточність	Систематична помилка публікації	Ефект на 1000 протестованих пацієнтів - 1%	Ефект на 1000 протестованих пацієнтів - 5%		Ефект на 1000 протестованих пацієнтів - 10%
Істинно позитивні (пацієнти з активним ТБ)	2 дослідження; 646 пацієнтів	Перехресне (когортний тип)	Незначний	Незначна	Незначна	Значна ^a	Немає ^b	8 (7;9)	42 (35;46)	85 (70;93)	Помірна
Хибнонегативні (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що не мають активного ТБ)								2 (1;3)	8 (4;15)	15 (7;30)	
Істинно негативні (пацієнти без активного ТБ)	2 дослідження; 646 пацієнтів	Перехресне (когортний тип)	Незначний	Незначна	Незначна	Незначна	Немає ^b	295 (260; 327)	283 (250; 314)	268 (237; 297)	Висока
Хибнопозитивні (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що мають активну форму ТБ)								695 (663; 730)	667 (636; 700)	632 (603; 663)	

Із посилань 31 і 36

^a Неточна оцінка чутливості; оцінку знижено на 1.

^b Не виключена можливість систематичної помилки публікації, але її не вважають достатньою для зниження рейтингу.

Запитання PICO № 3: Якою є точність симптоматичного скринінгу та/або рентгенографії ОГК для виключення захворювання на ТБ у осіб, які контактували з пацієнтами з ТБ легень без ВІЛ, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Населення:	Контактні особи з випадками туберкульозу легень, які є ВІЛ-негативними	Загальна інформація Перед проведенням профілактичного лікування ТБ необхідно виключити активну форму ТБ. ВООЗ рекомендує використовувати лише правило симптоматичного скринінгу для виключення активної форми ТБ у дітей віком до 5 років, які контактували з ТБ-пацієнтами. Однак для контактних осіб інших вікових груп немає чітких рекомендацій щодо методів виключення активної форми ТБ, оскільки ці групи не були цільовими для лікування ЛТБІ в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ. К країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ ВООЗ наразі рекомендує використовувати комбінацію будь-яких симптомів ТБ та будь-яких відхилень від норми на рентгенографічному знімку грудної клітки для виключення активної форми ТБ перед початком профілактичного лікування.
Інтервенції:	Скринінг на симптоми та/або рентгенографія органів грудної клітки	
Роль тесту:	Перед проведенням профілактичного лікування виключити активну форму ТБ	
Пов'язані методи лікування	Негативний результат скринінгу → профілактичне лікування ТБ	
Очікувані результати:	Істинно позитивний результат: Правильна ідентифікація особи з активним ТБ, яка повинна пройти подальше обстеження. Хибнонегативний результат: Неправильна ідентифікація особи з активним ТБ як такої, що не хворіє на ТБ. Істинно негативний результат: Правильна ідентифікація особи як такої, що не має активної форми ТБ. Хибнопозитивний результат: Неправильна ідентифікація особи, яка повинна пройти подальше обстеження, але насправді є ТБ-негативною	
Країни:	Країни з високим рівнем захворюваності на туберкульоз (розрахунковий рівень захворюваності на ТБ становить ≥ 100 осіб на 100 000 населення).	
Перспектива для:	Системи охорони здоров'я та громадського здоров'я	
Підгрупи:	Діти	

Оцінювання

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування																																																	
Проблема	<p>Чи є проблема пріоритетною?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ні ● Так ○ Значення варіюється ○ Не знаю 	<p>У 2015 р. у світі було зареєстровано 10,4 мільйона випадків захворювання на ТБ та 1,8 мільйона випадків смерті від ТБ. Для того, щоби покласти край глобальній епідемії ТБ, як зазначено в Стратегії ВООЗ з ліквідації туберкульозу, лікування ЛТБІ має вирішальне значення. Перед початком профілактичного лікування ТБ необхідно виключити активну форму ТБ. Простий алгоритм виключення активної форми ТБ вважається важливим компонентом програмного ведення випадків ЛТБІ і може сприяти розширенню масштабів профілактичного лікування ТБ.</p>																																																		
Точність тесту	<p>Наскільки точним є тест?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Дуже неточний ○ Неточний ● Точний ○ Дуже точний ○ Варіюється ○ Не знаю 	<p>Ми оновили систематичний огляд, проведений у 2012 році з метою визначення чутливості та специфічності симптомів та рентгенографії органів грудної клітки для скринінгу активного ТБ легень у ВІЛ-негативних людей та людей з невідомим ВІЛ-статусом. Щоб проілюструвати, як різні скринінгові та діагностичні алгоритми мають працювати для виключення активної форми ТБ, була побудована проста модель для порівняння шести методів скринінгу. Основні результати узагальнено в таблицях нижче:</p> <p>Ефективність скринінгових інструментів у гіпотетичній популяції кількістю 10 000 ВІЛ-негативних осіб при поширеності ТБ у 2%.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Алгоритм</th> <th>Кількість досліджень</th> <th>Чутливість</th> <th>Специфічність</th> <th>Хибнонегативний результат при скринінгу</th> <th>Негативне прогностичне значення після негативного скринінгу</th> <th>Хибнопозитивний результат при скринінгу</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Рентгенографія грудної клітки: будь-які патології</td> <td>7</td> <td>0.941</td> <td>0.868</td> <td>12</td> <td>0.999</td> <td>1294</td> </tr> <tr> <td>Рентгенографія органів грудної клітки: патологія, що вказує на можливу наявність ТБ</td> <td>6</td> <td>0.893</td> <td>0.922</td> <td>21</td> <td>0.998</td> <td>764</td> </tr> <tr> <td>Будь-яке покашлювання</td> <td>10</td> <td>0.627</td> <td>0.775</td> <td>75</td> <td>0.990</td> <td>2205</td> </tr> <tr> <td>Кашель, що триває протягом $\geq 2-3$ тижнів</td> <td>6</td> <td>0.382</td> <td>0.943</td> <td>124</td> <td>0.987</td> <td>559</td> </tr> <tr> <td>Будь-який симптом ТБ</td> <td>11</td> <td>0.730</td> <td>0.766</td> <td>54</td> <td>0.993</td> <td>2303</td> </tr> <tr> <td>Будь-який симптом ТБ плюс будь-яка патологія на рентгенографії органів грудної клітки</td> <td>*</td> <td>1.00</td> <td>0.701</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2930</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Жодних даних не вдалося отримати безпосередньо з досліджень, включених до систематичного огляду; таким чином, оцінки були зроблені на основі п'яти досліджень як рентгенографії органів грудної клітки, так і скринінгу на симптоми.</p>	Алгоритм	Кількість досліджень	Чутливість	Специфічність	Хибнонегативний результат при скринінгу	Негативне прогностичне значення після негативного скринінгу	Хибнопозитивний результат при скринінгу	Рентгенографія грудної клітки: будь-які патології	7	0.941	0.868	12	0.999	1294	Рентгенографія органів грудної клітки: патологія, що вказує на можливу наявність ТБ	6	0.893	0.922	21	0.998	764	Будь-яке покашлювання	10	0.627	0.775	75	0.990	2205	Кашель, що триває протягом $\geq 2-3$ тижнів	6	0.382	0.943	124	0.987	559	Будь-який симптом ТБ	11	0.730	0.766	54	0.993	2303	Будь-який симптом ТБ плюс будь-яка патологія на рентгенографії органів грудної клітки	*	1.00	0.701	0	1	2930	
Алгоритм	Кількість досліджень	Чутливість	Специфічність	Хибнонегативний результат при скринінгу	Негативне прогностичне значення після негативного скринінгу	Хибнопозитивний результат при скринінгу																																														
Рентгенографія грудної клітки: будь-які патології	7	0.941	0.868	12	0.999	1294																																														
Рентгенографія органів грудної клітки: патологія, що вказує на можливу наявність ТБ	6	0.893	0.922	21	0.998	764																																														
Будь-яке покашлювання	10	0.627	0.775	75	0.990	2205																																														
Кашель, що триває протягом $\geq 2-3$ тижнів	6	0.382	0.943	124	0.987	559																																														
Будь-який симптом ТБ	11	0.730	0.766	54	0.993	2303																																														
Будь-який симптом ТБ плюс будь-яка патологія на рентгенографії органів грудної клітки	*	1.00	0.701	0	1	2930																																														

Оціночне судження	Доказові дані дослідження						Додаткові міркування
	Ефективність скринінгових інструментів у гіпотетичній популяції кількістю 10 000 ВІЛ-негативних осіб при поширеності ТБ у 5%						
	Кількість досліджень	Чутливість	Специфічність	Хибнонегативний результат при скринінгу	Негативне прогностичне значення після негативного скринінгу	Хибнопозитивний результат при скринінгу	
Рентгенографія ОГК: патологія	7	0.941	0.868	30	0.996	1254	
Рентгенографія ОГК: патології, що дозволяють припустити наявність ТБ	6	0.893	0.922	54	0.994	741	
Будь-яке покашлювання	10	0.627	0.775	187	0.975	2136	
Кашель протягом \geq 2-3 тижнів	6	0.382	0.943	309	0.967	542	
Будь-який ТБ симптом	11	0.730	0.766	135	0.982	2233	
Будь-який симптом ТБ плюс будь-яка патологія на рентгенограмі ОГК	*	1.00	0.701	0	1	2841	
* Не вдалося отримати даних досліджень, включених до систематичного огляду; тому оцінки були розраховані на основі п'яти досліджень результатів як рентгенографії ОГК, так і скринінгу на симптоми.							
Чутливість і негативне прогностичне значення обстеження за допомогою рентгенографії ОГК є високими, особливо якщо використовується будь-яке відхилення від норми на рентгенографії ОГК. Скринінг симптомів є менш чутливим, що призводить до меншого негативного прогностичного значення.							
При проведенні кількох досліджень було зроблено припущення, що люди без патологічних змін на рентгенограмі ОГК та без мінімального набору симптомів не мають активної форми ТБ, а позитивний результат може бути лише тимчасовим або зумовленим перехресним забрудненням у лабораторії чи субклінічним ТБ. Це стандартний дизайн при дослідженнях поширеності ТБ.							
Ми виявили лише одне дослідження, проведене серед дітей віком до 5 років (середній вік - 19,2 місяця; стандартне відхилення - 7,4). Чутливість і специфічність рентгенографії ОГК на патології для виявлення ТБ (чутливість 55%, 95% ДІ 40;70; специфічність 89%, 95% ДІ 87;91) були вищими, ніж у дітей з «безперервним кашлем» (чутливість 45%, 95% ДІ 30;60; специфічність 84%, 95% ДІ 82;84). Однак існував високий ризик систематичної помилки відбору, оскільки в дослідження були включені лише діти з підозрою на ТБ на основі симптомів, історії контактування або відомої конверсії в позитивний результат ТМЧ або тесту вивільнення гамма-інтерферону (ТГВІ - IGRA).							

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Баланс користі та шкоди	<p>Чи превалює отримання користі над шкодою?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Так ○ Ні ○ Рівнозначні ○ Не визначено 	<p>Одним із очікуваних бажаних ефектів скринінгу є правильне виявлення осіб, які не мають активної форми ТБ і, таким чином, відповідають критеріям надання профілактичного лікування ТБ (істинно негативні результати). Іншим бажаним ефектом є правильне виявлення осіб з ТБ, що підтверджується подальшими дослідженнями (істинно позитивні результати). Очікуваним небажаним ефектом є неправильна класифікація особи з ТБ як такої, що не має ТБ (хибнонегативні результати), що може призвести до неналежного лікування активного ТБ за режимом профілактичного лікування. Крім того, особи з позитивним результатом скринінгу змушені проходити подальші обстеження на ТБ, коли насправді вони є ТБ-негативними (хибнопозитивний результат), і не можуть негайно розпочати профілактичне лікування ТБ.</p> <p>У гіпотетичній популяції в кількості 10 000 осіб та поширеністю ТБ на рівні 2% використання лише будь-якого симптому ТБ призведе до помилкової класифікації 54 пацієнтів з ТБ як таких, що не мають активної форми ТБ, і їм буде призначено профілактичне лікування ТБ. І навпаки, використання будь-якого результату з відхиленням від норми на рентгенографії ОГК призведе до того, що 12 пацієнтам з ТБ буде помилково призначено профілактичного лікування. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-яких патологічних результатів рентгенографії ОГК призведе до того, що жоден пацієнт з ТБ не отримуватиме профілактичного лікування.</p> <p>При поширеності ТБ у 2% використання лише будь-якого з симптомів ТБ вимагатиме обстеження на ТБ 16 додаткових пацієнтів, які не хворіють на ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ, тоді як використання будь-якого патологічного результату рентгенографії ОГК вимагатиме обстеження на ТБ 7 додаткових пацієнтів без ТБ, на кожен виявлений випадок ТБ. Використання комбінації будь-яких симптомів ТБ та будь-якого патологічного результату рентгенографії ОГК збільшує кількість осіб, які потребують обстеження на ТБ - до 15 додаткових пацієнтів без ТБ на кожен виявлений випадок ТБ.</p>	
Достовірність доказових даних точності тесту	<p>Яка загальна достовірність доказових даних точності тесту?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Дуже низька ○ Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Не було включених досліджень 	<p>Якість доказових даних про наявність будь-якої патології на рентгенограмі ОГК була оцінена як низька або помірна, тоді як якість доказових даних про наявність будь-яких симптомів ТБ була дуже низькою. Крім того, не було отримано прямих доказових даних щодо поєднання будь-якої патології на рентгенограмі ОГК та будь-яких симптомів ТБ. Таким чином, загальна достовірність доказових даних вважається дуже низькою.</p>	

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Достовірність доказових даних ефекту лікування	<p>Яка загальна достовірність доказових даних впливу лікування, керуючись результатами тесту?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Значна невизначеність ○ Незначна невизначеність 	Включені дослідження не були розроблені для оцінювання впливу лікування із застосуванням різних стратегій скринінгу на результати лікування пацієнтів (наприклад, захворюваність на активну форму ТБ, смертність, стійкість до лікарських препаратів).	
Цінність результатів	<p>Чи існує значна невизначеність або варіативність у тому, наскільки люди оцінюють основні результати?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Значна невизначеність або варіативність ○ Немає значної невизначеності чи варіативності 		Залежить від інфраструктури та країни. Додавання результатів наявності патології на рентгенографії ОГК збільшить навантаження на пацієнтів, хоча вони можуть надавати значення точному тесту.
Потреба в ресурсах	<p>Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Більші потреби в ресурсах ○ Менші потреби в ресурсах ○ Ні більше, ні менше ○ Варіюються ○ Не знаю 	<p>Було проведено систематичний аналіз літератури (1) для попередніх настанов з ЛТБІ, що включали дослідження, опубліковані в період з 1981 по 2013 рр., з питань співвідношення затрати-користь та витрати-ефективність скринінгу та лікування ЛТБІ. У 13 дослідженнях, вартість яких була виражена в доларах США, витрати на виключення активної форми ТБ в осіб, які відповідають критеріям призначення профілактичного лікування ЛТБІ (в тому числі, в більшості випадків - проведення рентгенографії ОГК, клінічного обстеження та тестів для оцінки стану печінки), становили 28-188 доларів США. Окрім проведеного в Індії дослідження, були проведені інші дослідження в країнах з високим рівнем доходу та доходом вище середнього рівня.</p> <p>Шість досліджень щодо контактів пацієнтів з активним ТБ показали, що скринінг та лікування ЛТБІ серед контактів загалом може заощадити кошти для системи охорони здоров'я та/або мати сприятливе додаткове співвідношення «витрати-ефективність». Усі дослідження проводили в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ. Відсутні дані про співвідношення «витрати-ефективність» різних методів або алгоритмів скринінгу.</p>	

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Співвідношення «витрати-ефективність»	<p>Чи співвідношення «витрати-ефективність» тесту свідчить на користь інтервенції чи порівняння?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Свідчить на користь порівнянню ○ Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні порівняння ○ Свідчить на користь інтервенції ○ Варіюється ● Немає включених досліджень 		Залежить від конкретної ситуації. У довгостроковій перспективі це може бути економічно ефективним, оскільки запобігає розвитку лікарсько-стійкого туберкульозу.
Забезпечення рівного доступу до послуг	<p>Який це матиме вплив на забезпечення рівного доступу до медичних послуг?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Зменшиться ● Збільшиться ○ Варіюється ○ Не знаю 		
Прийнятність	<p>Чи прийнятний тест для ключових зацікавлених сторін?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ні ○ Так ● Залежно від ситуації ○ Не знаю 		Залежить від країни та наявності рентгенографії ОГК.
Здійсненність	<p>Чи можливо виконати тест?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ні ○ Так ● Залежно від ситуації ○ Не знаю 		Залежить від країни та наявності рентгенографії ОГК, а також людських ресурсів

Резюме оціночних суджень

Проблема	Оціночне судження							Застосування
	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	
Точність тесту	Дуже неточний	Неточний	Точний	Дуже точний		Варіюється	Не знаю	
Баланс ефектів	Ні		Паритет	Так			Точно невідомо	
Достовірність доказових даних точності тесту	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень	
Достовірність доказових даних впливу на лікування	Значна невизначеність			Незначна невизначеність				
Цінність результатів	Значна невизначеність або варіативність			Немає значної невизначеності або варіативності				
Потреба в ресурсах	Велика		Ні більше, ні менше		Менша	Варіюється	Не знаю	
Співвідношення «витрати-ефективність»	Свідчить на користь порівняння		Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння		Свідчить на користь інтервенції	Варіюється	Немає включених досліджень	
Забезпечення рівного доступу до послуг	Зменшується				Збільшується	Варіюється	Не знаю	
Прийнятність	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	
Здійсненність	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	

Висновки

Якою є точність симптоматичного скринінгу та/або рентгенографії ОГК для виключення захворювання на ТБ у осіб, які контактували з пацієнтами з ТБ легень без ВІЛ, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Тип рекомендації	Будь-яка патологія на рентгенографії ОГК <input type="checkbox"/>	Патологія на рентгенографії ОГК, що вказує на можливість ТБ <input type="checkbox"/>	Будь-яке покашлювання <input type="checkbox"/>	Кашель протягом $\geq 2-3$ тижнів <input type="checkbox"/>	Будь-який симптом ТБ <input type="checkbox"/>	Будь-який симптом ТБ + будь-яка патологія на рентгенографії ОГК <input checked="" type="checkbox"/>	Відсутність рекомендації <input type="checkbox"/>
Сила рекомендації	Настійна <input type="checkbox"/>			Умовна <input checked="" type="checkbox"/>			
Рекомендація	Відсутність будь-яких симптомів, відсутність ТБ, а також відхилень від норми на рентгенографії ОГК можна використовувати для виключення активної форми захворювання на ТБ серед ВІЛ-негативних побутових контактів віком ≥ 5 років та інших груп ризику перед початком профілактичного лікування. <i>(Умовна рекомендація, докази дуже низької якості)</i>						
Обґрунтованість	Загалом, Група з розробки настанов (ГРН) погодилася з тим, що потенційні переваги скринінгу на активний ТБ з поєднанням будь-якої патології на рентгенографії ОГК та будь-яких симптомів ТБ превалюють над шкодою через надійність цього скринінгового правила для виключення випадку активної форми ТБ перед початком профілактичного лікування. ГРН також зазначила, що скринінг на симптоми з долученням результатів патології на рентгенографії ОГК або без них може бути прийнятним для окремих осіб та менеджерів програм. Крім того, використання рентгенографії ОГК може підвищити впевненість медичних працівників у тому, що буде виключено випадок активної форми ТБ, та зменшити їхнє занепокоєння щодо розвитку медикаментозної резистентності. Однак, додаткове використання результатів рентгенографії ОГК може призвести до витрат для клієнтів, а також спричинити незручності, оскільки більшу кількість клієнтів буде обстежено на предмет наявності ТБ та інших захворювань.						
Міркування щодо підгрупи							
Міркування щодо реалізації	Контакти з виявленими відхиленнями від норми на рентгенографії ОГК або симптомами ТБ мають бути належним чином обстежені на предмет виявлення ТБ та інших захворювань. Обстеження слід проводити відповідно до національних настанов та належної клінічної практики. Контактних осіб, у яких після обстеження було виключено активну форму ТБ, можна розглядати на предмет надання профілактичного лікування. Для виконання правила скринінгу має бути в наявності рентгенографія ОГК та підготовлений медичний персонал (наприклад, спеціалісти-рентгенологи). За відсутності можливості провести рентгенографію ОГК, контактних осіб слід обстежити на наявність симптомів ТБ. Цей метод має найвищу чутливість серед правил скринінгу симптомів, а його негативне прогностичне значення залишається високим у більшості випадків.						
Моніторинг і оцінка							
Пріоритетні напрями дослідження	Докази точності та здійсненності рекомендованого алгоритму скринінгу в умовах програми. Моделі побутових контактів для підвищення ефективності та результативності впровадження інтервенцій. Дослідження економічної ефективності правил скринінгу. Стратегії для економії коштів та покращення доцільності проведення скринінгу (наприклад, використання мобільного апарату для виконання рентгену ОГК).						

Таблиці GRADE

Запитання: Якою є точність симптоматичного скринінгу та/або рентгенографії ОГК для виключення захворювання на ТБ у осіб, які контактували з пацієнтами з ТБ легень без ВІЛ, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Індексний тест: Рентгенографія грудної клітки. Будь-яке відхилення від норми | Контрольний тест: Посів та/або мазок мокротиння

Місце проведення тестування: Сайт сортування

Шлях тестування-лікування: позитивний результат рентгенографії ОГК → підтверджуючий тест (виконання культурального дослідження на мікобактерії або GeneXpert) → протитуберкульозна хіміотерапія (антибіотики протягом 6-9 місяців)

Результат	К-сть досліджень; к-сть пацієнтів	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Ефект на 100 000 населення Чутливість: 0.94 (95% ДІ: 0.86;0.98) Специфічність: 0.87 (95% ДІ: 0.80;0.92)	Якість доказових даних
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість доказових даних	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Неточність	Систематична помилка публікації		
Істинно позитивні результати (пацієнти з активним ТБ)	7 досліджень; 251 410 пацієнтів	Перехресне (когортний тип)	Значний ^a	Незначна ^b	Незначна ^c	Незначна ^d	Відсутня ^e	Поширення захворювання (2%): 1 882 (1 716; 1 954) Поширення захворювання (5%): 4 705 (4 290; 4 885)	Помірна
Хибнонегативні результати (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що не мають активного ТБ)									
Істинно негативні результати (пацієнти без активного ТБ)	7 досліджень; 251 410 пацієнтів	Перехресне (когортний тип)	Значний ^a	Незначна ^b	Незначна ^c	Незначна ^d	Відсутня ^e	Поширення захворювання (2%) : 85 064 (78 106; 89 866) Поширення захворювання (5%): 82 460 (75 715;87 115)	Помірна
Хибнопозитивні результати (пацієнти, помилково класифіковані як таку, що мають активну форму ТБ)									

Включені дослідження: посилання 38,42,45,47-50

^a Обмеження при дизайні дослідження (див. QUADAS-2): Високий ризик систематичної помилки відбору в одному дослідженні (38). У всіх дослідженнях менше половини учасників отримували еталонний стандарт; точність була розрахована на основі припущення, що для тих, хто не отримав еталонний стандарт, мали негативний результат посіву та/або дослідження мазка (без активного ТБ).

^b Опосередкованість доказових даних (див. QUADAS-2): Певне занепокоєння щодо застосовності еталонного стандарту в двох дослідженнях. Без зниження рейтингу.

^c Неузгодженість результатів між дослідженнями: Невелика неоднорідність чутливості або специфічності (за результатами візуального огляду 95% ДІ).

^d Неточність: Точні оцінки чутливості та специфічності.

^e Систематична помилка публікацій: Не застосовується (доказові дані систематичної помилки публікації при дослідженнях точності діагностичних тестів є дуже обмеженими).

Запитання: Якою є точність симптоматичного скринінгу та/або рентгенографії ОГК для виключення захворювання на ТБ у осіб, які контактували з пацієнтами з ТБ легень без ВІЛ, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Індексний тест: Будь-який симптом | **Контрольний тест:** Посів та/або мазок мокротиння

Місце проведення дослідження: сайт сортування

Шлях тестування-лікування: Симптоми позитивні → підтверджуючий тест (культуральне дослідження на мікобактерії або GeneXpert) → протитуберкульозна хіміотерапія (антибіотики протягом 6-9 місяців)

Результат	К-сть досліджень; К-сть пацієнтів	Дизайн дослідження	Фактори, які можуть знизити якість доказів					Ефект на 100 000 населення Чутливість: 0.73 (95% ДІ: 0.64;0.80) Специфічність: 0.77 (95% ДІ: 0.61;0.87)	Якість доказових даних
			Ризик систематичної помилки	Опосередкованість доказових даних	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Неточність	Систематична помилка публікації		
Істинно позитивні результати (пацієнти з активним ТБ)	11 досліджень; 357 609 пацієнтів	Перехресне (когортний тип)	Дуже значний ^a	Незначна ^b	Незначна ^c	Незначна ^d	Відсутня ^e	Поширення захворювання (2%): 1 460 (1 282;1 608)	Низька
Хибнонегативні результати (пацієнти, помилково класифіковані як такі, що не мають активного ТБ)								Поширення захворювання (5%): 3 650 (3 205;4 020)	
Істинно негативні результати (пацієнти без активного ТБ)	11 досліджень; 357 609 пацієнтів	Перехресне (когортний тип)	Дуже значний ^a	Незначна ^b	Значна ^c	Значна ^d	Відсутня ^e	Поширення захворювання (2%): 74 970 (60 074;85 260)	Дуже низька
Хибнопозитивні результати (пацієнти, помилково класифіковані як таку, що мають активну форму ТБ)								Поширення захворювання (5%): 72 675 (58 235;82 650)	
								Поширення захворювання (2%): 23 030 (12 740;37 926)	
								Поширення захворювання (5%): 22 325 (12 350;36 765)	

З посилань 38–48

^a Обмеження при дизайні дослідження (див. QUADAS-2): Високий ризик систематичної помилки відбору в одному дослідженні (38) і неоднозначний ризик помилки щодо еталонного стандарту в двох дослідженнях. У 9 з 11 досліджень менше половини учасників отримували еталонний стандарт; точність була розрахована з припущенням, що у тих, хто не отримував еталонний стандарт, мали негативний результат посіву та/або дослідження мазка (відсутність активної форми ТБ).

^b Опосередкованість доказових даних (див. QUADAS-2): не викликає особливих занепокоєнь щодо застосовності.

^c Неузгодженість результатів між дослідженнями: помірна неоднорідність для чутливості та значна неоднорідність для специфічності (на основі візуального огляду 95% ДІ); зниження специфічності.

^d Неточність: точні оцінки чутливості та неточні оцінки специфічності.

^e Систематична помилка публікації: не застосовується (доказова база для оцінки систематичної помилки публікації у дослідженнях точності діагностичних тестів дуже обмежена).

Запитання PICO № 4: Чи можна використовувати аналізи вивільнення інтерферону-γ (ТГВІ – IGRA) в якості альтернативи туберкуліновим шкірним пробам (ТШП) для виявлення осіб з високим ризиком розвитку ТБ-інфекції до захворювання на ТБ у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Проблема	Оцінити використання тесту ТГВІ в якості альтернативи туберкуліновій шкірній пробі для виявлення осіб з найбільшим ризиком розвитку ЛТБІ до активної форми ТБ у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ.	<p>Загальна інформація</p> <p>Не існує золотого стандарту для діагностики ЛТБІ. Туберкулінова шкірна проба і ТГВІ (IGRA) опосередковано визначають наявність інфекції ТБ шляхом виявлення відповіді Т-клітин пам'яті, що свідчить про наявність сенсibiliзації хазяїна до антигенів мікобактерій туберкульозу. Загалом вони вважаються прийнятними, але недосконалими тестами.</p> <p>Наразі ВОЗ рекомендує не замінювати туберкулінову шкірну пробу на тест IGRA у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ на основі систематичного огляду, який показав подібну ефективність у прогнозуванні розвитку активної форми ТБ, а також високу вартість і технічну складність цього методу. Тест IGRA або ТШП можна використовувати для тестування на ЛТБІ у країнах з високим рівнем доходу та рівнем доходу вище середнього, в яких розрахунковий показник захворюваності на ТБ становить < 100 осіб на 100 000 населення. Однак через глобальний дефіцит очищеного похідного білка RT23, багато країн мають труднощі з доступом до нього. Наявність альтернативного ТГВІ тесту може сприяти розширенню масштабів програм лікування ЛТБІ.</p> <p>Хоча для оцінки діагностичної точності тесту зазвичай використовують показники чутливості та специфічності, золотого стандарту тесту на ЛТБІ не існує, а профілактичне лікування має на меті запобігти розвитку активної форми ТБ. Тому ефективність тестів на ЛТБІ краще оцінювати з точки зору їхньої прогностичної корисності щодо розвитку активної форми ТБ. Основним показником ефекту, що представляє інтерес, є відносне співвідношення ризику розвитку ТБ серед тест-позитивних і тест-негативних пацієнтів, показники якого порівнюватимуться для ТШП і ТГВІ.</p>
Опція:	Метод ТГВІ	
Порівняння:	Туберкулінова шкірна проба	
Основні результати:	Захворюваність на активний ТБ	
Країни:	Країни з високим рівнем захворюваності на ТБ (розрахунковий показник захворюваності на ТБ становить ≥ 100 осіб на 100 000 населення)	
Значення для:	Системи охорони здоров'я та громадського здоров'я.	

Оцінювання

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Проблема	<p>Чи є проблема пріоритетною?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ні ● Так ○ Значення варіюється ○ Не знаю 	Наразі в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ тестування на ЛТБІ не є обов'язковим для початку профілактичного лікування. Тестування дозволяє виявити осіб, які отримають найбільшу користь від лікування ЛТБІ, і використовується в деяких країнах з високим рівнем захворюваності. Недостатня доступність ТШП через глобальний дефіцит очищеного білкового похідного була названа бар'єром для розширення масштабів програм лікування ЛТБІ. Наявність альтернативного тесту, ТГВІ, може сприяти розширенню масштабу.	

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження				Додаткові міркування	
Баланс ефектів	<p>Чи отримання користі превалює над шкодою?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Так ○ Ні ○ Рівнозначні ○ Не визначено 	<p>Було виявлено п'ять відповідних досліджень щодо застосування тесту IGRA та ТШП у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ (кількість учасників = 7769). Це були проспективні когортні дослідження учасників, які проходили тест як методом ТШП, так і методом IGRA. Два дослідження були проведені в Індії та три - в Південній Африці.</p> <p>Досліджуваними групами населення були ЛЖВ, вагітні жінки, підлітки, медичні працівники та побутові контакти. Показники відносного ризику (ВР) для тест-позитивних і тест-негативних результатів оцінювали для кожного тесту і об'єднували результати всіх досліджень. Сукупна оцінка ВР становила 1,49 для ТШП (95% ДІ 0,79; 2,80, 5 досліджень, I² = 64,4%) і 2,03 (95% ДІ 1,18; 3,50, 5 досліджень, I² = 49,6%) для тесту IGRA. Хоча сукупна оцінка ефекту для тесту IGRA була дещо вищою, а неоднорідність - нижчою, ніж для ТШП, 95%-ві ДІ по оцінці ефекту перекривалися і були неточними.</p>					
			Туберкулінова шкірна проба (ТШП)		Тест вивільнення інтерферону-γ (ТГВІ-аналіз IGRA)		
	Популяція	Сукупний відносний ризик	I ² (р значення)	Сукупний відносний ризик	I ² (р значення)		
	Усі популяційні групи (5 досліджень)	1.49 (0.79;2.80)	64.4% (0.024)	2.03 (1.18;3.50)	49.6% (0.094)		
	Люди, які живуть з ВІЛ (2 дослідження)	1.64 (0.24;11.18)	77.4% (0.035)	4.07 (0.18;92.72)	78.7% (0.030)		
	Було мало доказових даних щодо конкретних груп ризику. Було проведено два дослідження серед ЛЖВ, та об'єднані оцінки були неточними.						
Достовірність доказових даних	<p>Якою є загальна достовірність доказових даних ефектів?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Дуже низька ○ Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень 						
Цінність результатів	<p>Чи існує значна невизначеність або варіативність у тому, наскільки люди оцінюють основні результати?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Значна невизначеність або варіативність ○ Немає значної невизначеності чи варіативності 	Доказових даних не знайдено.					

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Потреба в ресурсах	<p>Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Великі при інтервенції ○ Менші при інтервенції ○ Не більші, а ні менші ○ Варіюється ○ Не знаю 	<p>Для попередніх настанов щодо ЛТБІ було проведено систематичний огляд досліджень економічної ефективності, який охоплював 39 досліджень, опублікованих до 2013 року. Вартість витрат, скоригованих відповідно до курсу валюти та інфляції, значно відрізнялися в різних дослідженнях. Вартість дослідження методом ТШП для виявлення ЛТБІ коливалася від 1,3 доларів США в дослідженні, проведеному в Уганді, та в середньому до 31,5 доларів США при дослідженнях, проведених у Великій Британії. Вартість тесту IGRA для виявлення ЛТБІ становила від 22,5 доларів США в дослідженні, проведеному в Мексиці, та в середньому до 97,1 доларів США в дослідженнях, проведених у Великій Британії.</p>	
Співвідношення «витрати-ефективність»	<p>Чи співвідношення «витрати-ефективність» тесту свідчить на користь інтервенції чи на користь порівняння?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ На користь порівняння ○ Ні на користь інтервенції, ні на користь порівняння ○ На користь інтервенції ● Точно не відомо ○ Варіюється ○ Немає включених досліджень 	<p>Систематичний огляд (50) 10 досліджень з аналітичною моделлю прийняття рішень для порівняння економічної ефективності тесту IGRA та дослідження методом ТШП у групах підвищеного ризику: діти, які контактують з ТБ-пацієнтами, з ослабленим імунітетом, та які нещодавно прибули з країн з високим рівнем захворюваності на ТБ. Одне дослідження серед контактних осіб було проведено в Південній Африці, а інші - в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ. Дослідження в Південній Африці показало, що надання профілактичного лікування без тестування є найбільш економічно ефективним серед дітей віком 0-2 роки. У дітей віком 3-5 років проведення аналізу IGRA після негативного результату ТШП дозволило зберегти трохи більше років життя, але збереження одного додаткового року життя коштувало принаймні 233 000 доларів США.</p> <p>Було проведено шість оцінок витрат серед людей з ослабленим імунітетом (включаючи ЛЖВ) в Японії та США. П'ять досліджень показали, що аналіз IGRA є більш економічно ефективним, ніж ТШП. В одному дослідженні, проведеному серед пацієнтів, які приймають імуносупресивні препарати, ні ТШП, а ні IGRA-скринінг не були економічно більш ефективними, ніж лікування без тестування. Ці результати залежать від того, які показники ТШП і IGRA-тесту були передбачені в моделях, і в дослідженнях, як правило, припускали вищу чутливість і/або специфічність IGRA-тесту для діагностики ЛТБІ.</p> <p>Систематичний огляд, проведений для попередніх настанов, які були оновлені в червні 2017 року, охоплював п'ять досліджень з діагностики методом ТШП та IGRA-тесту серед дорослих контактних осіб. Жодне з них не проводило в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ. Два з них показали, що тільки ТШП є економічно більш ефективним, ніж тільки IGRA-тест; два виявили, що IGRA-тест є економічно більш ефективним, ніж тільки виконання ТШП, але є менш економічно ефективним, ніж послідовне проведення діагностики методом ТШП-IGRA. Одне дослідження показало, що обидві стратегії були кращими, ніж відсутність скринінгу на ЛТБІ чи її лікування.</p>	<p>Є дуже обмежені дані з країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз. Результати досліджень щодо економічної ефективності в країнах з низьким рівнем захворюваності не можна узагальнити для країн з високим рівнем захворюваності.</p>
Забезпечення рівного доступу до послуг	<p>Який це матиме вплив на забезпечення рівного доступу до медичних послуг?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Зменшиться ● Збільшиться ○ Варіюється ○ Не знаю 	<p>Доказових даних не знайдено.</p>	<p>Надання більшої кількості варіантів, як правило, підвищує забезпечення рівного доступу; однак, якщо вартість тесту покривається за рахунок пацієнтів, використання IGRA-тесту може стати більш серйозною перешкодою та зменшить рівень забезпечення доступу до медичних послуг.</p>

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Прийнятність	<p>Чи є тест прийнятним для ключових зацікавлених сторін?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ні ○ Так ● Варіюється ○ Не знаю 	Доказових даних не знайдено.	<p>Прийнятність варіюється, особливо залежно від наявності ресурсів. Хоча IGRA-тест, ймовірно, буде в основному прийнятним для клініцистів, його вища вартість і потреба в наявності складної лабораторної інфраструктури можуть обмежити його прийнятність для програм. Як IGRA-тест, так і ТШП широко використовуються в багатьох країнах і є прийнятними.</p>
Здійсненність	<p>Чи можливо реалізувати інтервенцію?</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ні ○ Так ● Залежно від ситуації ○ Не знаю 		<p>Залежить від наявності ресурсів і тестів.</p> <p>IGRA-тест: необхідна флеботомія, особливо для дуже маленьких дітей, а також складна лабораторна інфраструктура, технічні знання та дороге обладнання.</p> <p>ТШП: можна виконувати в польових умовах; необхідна підготовка для виконання підшкірної ін'єкції, зчитування та інтерпретації даних, а також часто виникає брак запасів через глобальний дефіцит.</p> <p>Обидва тести доступні протягом багатьох років і широко використовуються в багатьох країнах.</p>

Резюме оціночних суджень

Проблема	Оціночне судження							Застосування
	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	
Баланс ефектів	Ні		Паритет	Так			Точно невідомо	
Достовірність доказових даних	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень	
Цінність результатів	Значна невизначеність або варіативність			Немає значної невизначеності чи варіативності				
Потреба в ресурсах	Великі ресурси		Немає потреби ні в збільшенні, ні в зменшенні ресурсів		Менше ресурсів	Варіюється	Не знаю	
Співвідношення «витрати-ефективність»	На користь порівняння		Не свідчить ні на користь інтервенціям, а ні на користь порівнянню		На користь інтервенції	Точно невідомо	Немає включених досліджень	
Забезпечення рівного доступу до послуг	Зменшується				Збільшується	Варіюється	Не знаю	
Прийнятність	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	
Здійсненність	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	

Висновки

Чи можна використовувати аналізи вивільнення інтерферону- γ (ТШП – IGRA) в якості альтернативи туберкуліновим шкірним пробам (ТШП) для виявлення осіб з високим ризиком розвитку ТБ-інфекції до захворювання на ТБ у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Рекомендація	На користь аналізу <input checked="" type="checkbox"/>	Проти <input type="checkbox"/>	Немає рекомендації <input type="checkbox"/>
Сила рекомендації	Настійна <input checked="" type="checkbox"/>	Умовна <input type="checkbox"/>	
Рекомендація	Для тестування на ЛТБІ можна використовувати ТШП або IGRA-аналізи. <i>(Настійна рекомендація, доказові дані дуже низької якості)</i> <i>Примітка: Наявність та доступність тестів визначатиме, які з них виберуть клініцисти та менеджери програм. Ні ТШП, а ні IGRA-тест не можна використовувати для діагностики активної форми ТБ або для діагностичного обстеження дорослих з підозрою на активну форму ТБ.</i>		
Обґрунтування	<p>Група з розробки настанов (ГРН) дійшла висновку, що порівняння ТШП та IGRA-тесту в одній і тій самій популяції не дає переконливих доказів того, що одному тесту слід надавати перевагу над іншим для прогнозування розвитку захворювання до активної форми ТБ. ГРН зазначила, що виконання ТШП може потребувати наявності значно менших ресурсів, ніж IGRA-тест, і може бути більш звичним для практикуючих лікарів в умовах обмежених ресурсів; однак періодичний глобальний дефіцит і вичерпування запасів для дослідження методом ТШП зменшує його використання при розширенні програм лікування ЛТБІ.</p> <p>ГРН також зазначила, що питання забезпечення справедливості та доступу можуть впливати на вибір і тип тесту, що використовується. На уподобання клієнтів і програм впливають кілька факторів, зокрема: вимога до наявності складної лабораторної інфраструктури (наприклад, для виконання IGRA-тесту); ймовірність виникнення додаткових витрат для клієнтів (наприклад, витрати на проїзд) та для реалізації програм (наприклад, на будівництво і тестування). ГРН настійно рекомендувала обидва тести як еквівалентні варіанти з відносно схожими перевагами та недоліками.</p> <p>ГРН підкреслила необхідність термінового вирішення питання глобального дефіциту ТШП, та закликала до збільшення інвестицій у дослідження нових тестів на ЛТБІ з кращим прогностичним значенням.</p> <p>ГРН висловила застереження з приводу того, що недосконале виконання цих тестів може призвести до хибнонегативних результатів, особливо у дітей раннього віку та осіб з ослабленим імунітетом, таких як ЛЖВ. ГРН відзначила важливість тестів для виявлення недавньої зміни негативного результату тесту на позитивний, особливо серед контактів з пацієнтами на легеневий ТБ, що відповідає вимогам належної практики для початку профілактичного лікування ТБ. Тим не менш, недавні дослідження серед медичних працівників, які проходили серійне тестування на ЛТБІ в США, показали, що випадки зміни негативного результату тесту на позитивний та випадки повернення позитивного результату до негативного частіше виявляють при IGRA-тестах, ніж при ТШП. Таким чином, при інтерпретації результатів цих тестів під час їхнього послідовного застосування необхідно керуватися обґрунтованим клінічним судженням.</p> <p>ГРН рекомендувала, щоб тестування на ЛТБІ не було обов'язковою вимогою для початку профілактичного лікування ТБ у ЛЖВ та для побутових контактів із числа дітей віком < 5 років, особливо в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, з огляду на те, що очевидні переваги превалюють над ризиками. ВІЛ-негативних контактних осіб із числа немовлят і дітей віком до 5 років та ЛЖВ, які мають негативний результат тесту на ЛТБІ, слід оцінювати в кожному конкретному випадку з точки зору індивідуального ризику інфікування ТБ та додаткових переваг від отримання профілактичного лікування.</p>		
Міркування щодо підгруп			

Міркування щодо реалізації	<p>ГРГ зазначила, що наявність і доступність тестів може визначати, який тест на виявлення ЛТБІ буде використовуватися. Інші міркування стосувалися структури системи охорони здоров'я, можливості впровадження та вимог до інфраструктури. Додаткова економічна ефективність IGRA-тесту і ТШП, як видається, залежить головним чином, від їхньої точності. Вакцинація БЦЖ відіграє вирішальну роль у зниженні специфічності ТШП, що зумовлює вибір на користь стратегій, заснованих лише на IGRA-тесті. Однак ГРН зазначає, що вплив вакцинації БЦЖ на специфічність ТШП залежить від штаму, що використовується для вакцини, віку, в якому проводиться щеплення, та кількості введених доз. Коли БЦЖ вводять при народженні, як це відбувається в більшості країн світу, вона має змінний, обмежений вплив на специфічність ТШП. Тому ГРН погодилася з тим, що щеплення БЦЖ в анамнезі має обмежений вплив на інтерпретацію результатів ТШП в подальшому житті; отже, щеплення БЦЖ не повинна бути визначальним фактором при виборі тесту.</p> <p>IGRA-тести є більш дорогими і технічно складнішими для виконання, ніж ТШП. Під час прийняття рішення про те, який тест використовувати, слід враховувати операційні труднощі. Наприклад, IGRA-тест вимагає флеботомії, яка може бути складною, особливо у дуже маленьких дітей, лабораторної інфраструктури, технічних знань та дорогого обладнання; однак для отримання результату потрібен лише один візит (хоча пацієнтам може знадобитися повторний візит для отримання результату тесту). Проведення ТШП є менш витратним і може виконуватися в польових умовах, але вимагає дотримання вимог холодового ланцюга, двох візитів до лікаря і навчання медичного персоналу процедурам виконання підшкірних ін'єкцій, зчитуванню та інтерпретації результатів тесту.</p>
Моніторинг і оцінка	
Пріоритетні напрями досліджень	<p>Нові тести з кращим прогнозуванням розвитку від ЛТБІ до активної форми захворювання на ТБ, ніж існуючі тести.</p> <p>Дослідження прогностичної ефективності обох тестів у різних групах ризику.</p> <p>Дослідження співвідношення «витрати-ефективність» в країнах з різним тягарем захворюваності на ТБ та в різних підгрупах (наприклад, діти, ЛЖВ).</p>

Таблиця GRADE: Дослідження, які включали пряму порівняльну оцінку ТШП та IGRA-тесту (кількість досліджень = 5)

Питання огляду: Серед людей групи високого ризику інфікування ТБ, які не отримують профілактичну терапію, який тест (наприклад, ТШП або IGRA-тест), якщо він має позитивний результат, може найкраще виявити осіб з найбільшим ризиком розвитку ТБ-захворювання?

Результати систематичного огляду: Прогностична користь ТШП порівняно з комерційними IGRA-тестами щодо прогресування ТБ-захворювання до активної форми

Пацієнти/популяція: Лонгітудні дослідження дорослих та дітей без активної форми ТБ на початковому етапі, які не отримували профілактичної терапії

Параметри: Когорти громади; особи, які відвідують амбулаторії (наприклад, ВІЛ-інфіковані); особи, які беруть участь у рандомізованих контрольних дослідженнях (РКД); побутові контакти; всі в країнах з високим рівнем захворюваності.

Індексний тест: ТШП (очищене похідне білка RT23 або очищене похідне білка-S) та/або комерційні IGRA-тести на основі крові (QFT-GIT або T.SPOT.-TB).

Цінність: Лонгітудні дослідження прогностичного значення позитивного IGRA-тесту все ще з'являються в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ ($\geq 100/100\ 000$). Важливо визначити, чи можна використовувати IGRA-тест в якості заміни широко застосовний ТШП.

Еталонний стандарт: Усі діагнози випадків активної форми ТБ (підтверджені чи не підтверджені результатами мікробіологічного дослідження)

Дослідження: Будь-який дизайн лонгітудного (поздовжнього) дослідження (наприклад, проспективне чи ретроспективне когортне дослідження) у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, незалежно від імунологічного статусу (наприклад, ВІЛ-інфіковані чи ні) або статусу БЦЖ. Середній термін спостереження має становити принаймні 1 рік, але може бути як активним, так і пасивним.

К-сть досліджень (к-сть осіб)	Дизайн дослідження	Якість				Ефект		Якість (GRADE)	Значення
		Ризик систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Відносний ризик (об'єднаний)	Абсолютний ефект		
А. Результат систематичного огляду: розвиток хвороби до активної форми ТБ у осіб, які не проходили лікування									
5 (кількість осіб = 7675 для виконання ТШП, 7641 для виконання IGRA-тесту) (дослідження 52-56)	Прспективне когортне	Ризик систематичної помилки (A1) (-1)	Значна неузгодженість (ТШП) $I^2 = 64.4\%$, Значна неузгодженість (IGRA-тест) $I^2 = 49.6\%$ (A2) (-1)	Незначна опосередкованість доказових даних (A3)	Значна неточність (ТШП) Незначна неточність (IGRA-тест) (A4) (-1)	ТШП BP = 1.49 (ДІ: 0.79;2.80) $I^2 = 64.4\%$ IGRA-тест BP = 2.03 (ДІ: 1.18;3.50) $I^2 = 49.6\%$	ТШП на 10 більше на 1000 осіб (від на 4 менше до на 37 більше) IGRA-тест на 15 більше на 1000 осіб (від на 3 до на 36 більше)	Дуже низька	Критичне
В. Результат систематичного огляду (аналіз підгрупи): розвиток хвороби до активної форми ТБ у людей з ослабленим імунітетом (включаючи ВІЛ та інші імуносупресивні стани)									
2 (кількість осіб = 725 для виконання ТШП, 710 осіб для виконання IGRA-тесту) (дослідження 53, 55)	Прспективне когортне дослідження ВІЛ-інфікованих жінок до та після пологів, які отримують АРТ. Прспективне когортне дослідження ВІЛ-інфікованих осіб	Ризик систематичної помилки (B1) (-1)	Значна неузгодженість (ТШП) $I^2 = 77.4\%$ Значна неузгодженість (IGRA-тест) $I^2 = 78.7\%$ (B2) (-1)	Значна опосередкованість доказових даних (B3) (-1)	Дуже значна неточність як для ТШП, так і для IGRA-тесту (B4) (-2)	ТШП BP = 1.64 (ДІ: 0.24;11.18) IGRA-тест BP = 4.07 (ДІ: 0.18; 92.72)	ТШП на 39 більше на 1000 осіб (від на 46 менше до на 616 більше) IGRA-тест на 149 більше на 1000 осіб (від на 40 менше до на 4438 більше)	Дуже низька	Критичне

BP – відносний ризик

К-сть досліджень (к-сть осіб)	Дизайн	Якість				Ефект		Якість (GRADE)	Значення
		Ризик систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Відносний ризик (об'єднаний)	Абсолютний ефект		
С. Результат систематичного огляду (аналіз підгрупи): розвиток хвороби до активної форми ТБ серед осіб, які контактують з випадками ТБ									
1 (к-сть = 1511 для проведення ТШП, 1498 для проведення IGRA-тесту) (56)	Проспективне когортне дослідження побутових контактів з ТБ-випадками	Значний ризик систематичної помилки (C1) (-1)	Не оцінювалося; єдине дослідження (C2)	Значна опосередкованість доказових даних C3 (-1)	Значна неточність C4 (-1)	ТШП BP, одиничне дослідження = 1.31 (ДІ: 0.85;2.04) IGRA-тест BP, одиничне дослідження = 1.87 (ДІ: 1.12;3.11)	ТШП на 14 більше на 1000 (від на 7 до на 45 більше) IGRA-тест на 28 більше на 1000 (від на 4 до на 69 більше)	Дуже низька якість	Критичне
D. Результати систематичного огляду (аналіз підгруп): розвиток хвороби до активної форми ТБ серед медичних працівників, які спеціалізуються на боротьбі з ТБ									
1 (кількість = 195 для проведення ТШП, 189 – для проведення IGRA-тесту) (54)	Проспективне когортне дослідження медичних працівників	Значний ризик систематичної помилки (D1) (-1)	Не оцінювалося; одиничне дослідження (D2)	Значна опосередкованість доказових даних D3 (-1)	Дуже значна неточність D4 (-2)	ТШП BP, одиничне дослідження = 0.40 (ДІ: 0.02;9.81) IGRA-тест BP, одиничне дослідження = 3.10 (ДІ: 0.13;75.04)	ТШП на 6 менше на 1000 (від га 9 менше до на 82 більше) IGRA-тест (неможливо обчислити різницю)	Дуже низька якість	Критична
E. Результати систематичного огляду (аналіз підгруп): розвиток хвороби до активної форми ТБ серед підлітків у середовищі з високим рівнем захворюваності									
1 (кількість = 5244 для проведення обох тестів) (52)	Проспективне когортне дослідження підлітків	Значний ризик систематичної помилки (E1) (-1)	Не оцінювалося; одиничне дослідження (E2)	Значна опосередкованість доказових даних E3 (-1)	Немає значної неточності E4	ТШП BP, одиничне дослідження = 2.71 (ДІ: 1.42;5.15) IGRA BP, одиничне дослідження = 2.89 (ДІ: 1.55;5.41)	ТШП на 9 більше на 1000 (від на 2 до на 21 більше) IGRA-тест на 10 більше на 1000 (від на 3 до на 22 більше)	Дуже низька якість	Критичне

*Абсолютний ризик: оцінюється шляхом застосування оцінки відносного ризику (BP) до ризиків при негативних результатах тесту.

Примітки до зведеної таблиці GRADE

Загальна якість:

Було знято один пункт з усіх досліджень, оскільки жодне з них не було рандомізовним когортним дослідженням (РКД). Найнижчий бал якості, який можна присвоїти - 1 з 4; негативну оцінку в балах не дають. Оцінка якості: На основі показника відносного ризику (BP або коефіцієнт захворюваності {IRR}) як для ТШП, так і для IGRA-тесту. Оцінку дослідження не знижують, якщо оцінки обох тестів набирають високі бали за конкретним елементом якості відповідно до шкали GRADE.

Інші міркування щодо якості дослідження: Під час оцінки ризиків систематичної помилки були враховані пункти якості за шкалою Ньюкасла-Оттави. Один бал знімається, якщо виникає хоча б одна причина для занепокоєння.

A1: Існує можливий ризик систематичної помилки, в тому числі систематична помилка відбору, систематична помилка включення, систематична помилка виявлення та систематична помилка публікації. Методи встановлення діагнозу ТБ включали мікробіологічні методи, але не всі випадки ТБ були остаточно підтверджені культуральним дослідженням. Систематичну помилку публікацій формально не оцінювали, але очікується, що вона є ймовірною. Кілька великих проспективних досліджень перебувають на стадії завершення або дані щодо них ще не опубліковано. Результати таких досліджень не були включені в цей аналіз. Однак не очікується, що додаткові результати змінять загальні висновки цього огляду.

A2: Значна нез'ясована неузгодженість результатів оцінки BP для ТШП. Бали знімаються за наявності значної неузгодженості результатів в обох оцінках.

A3: Незважаючи на те, що було включено небагато досліджень, вони охоплювали різні групи населення, в тому числі дорослих і дітей, людей з ослабленим імунітетом та осіб, які контактували з випадками ТБ, і надали прямі докази для цих груп.

A4: Значна неточність оцінки BP для ТШП. Нижня межа 95% ДІ вказує на відсутність прогностичного значення. Бали знімаються, якщо виявлено значну неточність в будь-якій з оцінок.

B1: Є можливий ризик систематичної помилки, в тому числі ризик систематичної помилки відбору, включення, встановлення та систематичної помилки публікації. Не можна виключати можливість систематичної помилки включення для когорти жінок у передпологовому та післяпологовому періоді, оскільки відповідна інформація була недоступна; крім того, існує настороженість щодо відбору. Еталонні стандарти, які використовували під час проведення когортного дослідження пацієнтів на АРТ, не включали індексні тести, а експерти володіли відкритими даними про початкові результати ТШП в історіях хвороби пацієнтів. Методи виявлення ТБ включали мікробіологічні методи, але не всі випадки ТБ були остаточно діагностовані. Систематичну помилку публікацій формально не оцінювали, але очікується, що вона є ймовірною. Кілька великих проспективних досліджень знаходяться на стадії проведення або дані щодо них ще не опубліковані, і їх результати не були включені в цей аналіз. Однак очікується, що додаткові результати не змінять загальних висновків цього огляду.

B2: Значна непояснювана неузгодженість результатів оцінки BP як для ТШП, так і для IGRA-тесту.

B3: Ця об'єднана оцінка ґрунтується лише на двох дослідженнях: одне за участю ВІЛ-інфікованих людей, які отримують АРТ, з медіаною CD4+ приблизно 250, а інше - за участю ВІЛ-інфікованих жінок в період вагітності та після пологів. Немає прямих доказових даних щодо лікування наївних пацієнтів, ВІЛ-інфікованих пацієнтів з високим рівнем CD4 або інших підгруп ВІЛ-інфікованих осіб (наприклад, дітей).

B4: Дуже значна неточність оцінок BP як для ТШП, так і для IGRA-тесту. Діапазон 95% ДІ є широким і вказує як на значну прогностичну ефективність, так і на відсутність прогностичного значення. У дослідженнях було мало подій.

C1: Існує можливий ризик систематичної помилки, в тому числі ризику систематичної помилки при відборі, включенні (не можна оцінити через брак інформації) та при публікації результатів. Систематичну помилку публікації формально не оцінювали, але очікується ймовірність існування такої помилки. Кілька великих проспективних досліджень знаходяться на стадії проведення або дані щодо них ще не опубліковані, і їх результати не були включені в цей аналіз. Однак не очікується, що додаткові результати змінять загальні висновки цього огляду.

C2: Неузгодженість результатів між дослідженнями не оцінювали.

C3: Це єдине дослідження охоплювало групу побутових контактів з випадками ТБ у країні з високим рівнем захворюваності. Немає прямих доказових даних щодо інших підгруп контактних осіб.

C4: Оцінки ефекту ТШП є дуже неточними. Нижня межа 95% ДІ вказує на відсутність прогностичного значення.

D1: Існує можливість ризику систематичної помилки, в тому числі ризик систематичної помилки при відборі, встановленні (мікробіологічні тести, які не використовуються для діагностики ТБ), включенні та при публікації результатів. Систематичну помилку при публікації результатів офіційно не оцінювали, але очікується, що вона є ймовірною. Кілька великих проспективних досліджень знаходяться на стадії проведення або дані щодо них ще не опубліковані, і їх результати не були включені в цей аналіз. Однак не очікується, що додаткові результати змінять загальні висновки цього огляду.

D2: Неузгодженість результатів між дослідженнями не оцінювали.

D3: Це єдине дослідження включало медичних працівників закладів з надання первинної медичної допомоги. Немає прямих доказових даних для інших підгруп медичних працівників або всіх закладів охорони здоров'я.

D4: Оцінки ефекту IGRA-тесту і ТШП характеризуються дуже значною неточністю; діапазон 95% ДІ є широким, що вказує як на значну прогностичну ефективність, так і на відсутність прогностичного значення.

E1: Можливий ризик систематичної помилки, в тому числі ризик систематичної помилки при відборі, встановленні (включення індексних тестів у методи встановлення випадків ТБ) та при публікації результатів. Систематичну помилку публікації офіційно не оцінювали, але очікується, що вона є ймовірною. Кілька великих проспективних досліджень знаходяться на стадії проведення або дані щодо них ще не опубліковані, і їх результати не були включені в цей аналіз. Однак не очікується, що додаткові результати змінять загальні висновки цього огляду.

E2: Неузгодженість результатів між дослідженнями не оцінювали.

E3: Це єдине дослідження включало підлітків з високим рівнем захворюваності. Немає прямих доказових даних для інших підгруп дітей чи підлітків.

E4: Відсутня значна неточність: мало подій з великим розміром вибірки.

Запитання PICO № 5: Чи слід пропонувати 3-місячну схему із застосуванням рифампіцину плюс ізоніазид щодня (схема 3RH) в якості варіанту профілактичного лікування для дітей та підлітків віком <15 років як альтернативний варіант 6-ти чи 9-місячній монотерапії ізоніазидом (INH) у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Проблема	Діти та підлітки віком < 15 років з ЛТБІ та високим ризиком розвитку активної форми ТБ.	Загальна інформація Лікування ЛТБІ може знизити ризик реактивації на 60-90%. Наразі ВООЗ рекомендує два підходи до лікування ЛТБІ, залежно від рівня захворюваності на ТБ та рівня доходу населення. Для країн з високим рівнем захворюваності на ТБ ВООЗ рекомендує профілактичну терапію ізоніазидом для ЛЖВ та дітей віком < 5 років, які контактують на побутовому рівні з випадками ТБ. Останні рекомендації ВООЗ пропонують кілька варіантів лікування для використання в країнах з високим або вищим за середній рівень доходу та низьким рівнем захворюваності на ТБ. Попередній систематичний огляд показав, що ефективність 3-місячної схеми із застосування рифампіцину та ізоніазиду щодня подібна до ефективності схеми із застосування ізоніазиду щодня.
Варіант:	3-місячна схема із застосуванням рифампіцину + ізоніазид щодня (3RH).	
Порівняння:	Монотерапія ізоніазидом протягом 6-ти чи 9 місяців.	
Основні результати:	Захворюваність на активну форму ТБ, смертність, несприятливі події, відсоток завершення лікування, лікарсько-стійкий ТБ.	
Країни:	Країни з високим рівнем захворюваності на ТБ (розрахункова оцінка рівня захворюваності на ТБ становить ≥ 100 осіб на 100 000 населення).	
Перспектива для:	Системи охорони здоров'я та громадського здоров'я	

Оцінювання

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Проблема	Чи є проблема пріоритетною? <input type="radio"/> Ні <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю	Рівень охоплення лікуванням ЛТБІ все ще залишається неоптимальним: лише 38% ЛЖВ були вперше залучені до лікування у 2015 році, а 7,1% побутових контактів із числа дітей віком < 5 років розпочали профілактичне лікування. Систематичний огляд (57) показав, що незавершене лікування призводить до значних втрат у каскаді надання медичної допомоги при лікуванні ЛТБІ. Короткі режими терапії можуть покращити рівень завершення лікування та сприяти розширенню масштабів лікування ЛТБІ в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ.	

Оціночне судження		Доказові дані дослідження				Додаткові міркування
Баланс ефектів	Чи превалює користь над шкодою? <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Не визначено <input type="radio"/> Рівнозначні	Результат	Схеми 3–4RH	Схеми 6H/9H	Відносний ефект (ВР) (95% ДІ)	Різниця (95% ДІ)
		Захворюваність на активну форму ТБ (1 рандомізоване контрольне дослідження)	26/220 (11.8%)	48/200 (24.0%)	ВР 0.492 (0.318–0.762)	На 122 менше на 1000 (менше на 57 -164)
		Несприятливі події (1 RCT)	27/650 (4.2%)	25/200 (12.5%)	ВР 0.332 (0.197–0.559)	На 83 менше 1000 (менше на 55 - 100)
		Несприятливі події (1 обсерваційне дослідження)	1/220 (0.5%)	5/264 (1.9%)	ВР 0.24 (0.03–2.04)	На 14 менше на 1000 (менше на 18 – до на 20 більше)
		Показник завершення (1 РКД)	220/238 (92.4%)	200/232 (86.2%)	ВР 1.07 (1.01–1.14)	На 60 більше на 1000 (більше на 9 - 121)
		Показник завершення (1 обсерваційне дослідження)	48/72 (66.7%)	29/105 (27.6%)	ВР 2.41 (1.70–3.43)	На 389 більше на 1000 (більше на 193 - 671)
		Систематичний огляд включав одне РКД і два обсерваційні дослідження. У РКД не було зареєстровано жодного випадку клінічного захворювання на ТБ. У значно меншій кількості дітей, які отримували схему 4RH, порівняно з тими, хто отримував схему 9H, розвинулися нові патології, підтверджені рентгенологічними знімками, що вказують на ТБ. У цьому ж дослідженні у дітей, які отримували схему 3RH або схему 4RH, спостерігався вищий рівень прихильності до лікування та менша кількість виникнення несприятливих подій, ніж у дітей, які отримували схему монотерапії ізоназидом щодня протягом 9 місяців (9H).				
Достовірність доказових даних	Яка загальна достовірність доказових даних ефектів? <input type="radio"/> Дуже низька <input checked="" type="radio"/> Низька <input type="radio"/> Помірна <input type="radio"/> Висока <input type="radio"/> Немає включених досліджень					Хоча якість доказових даних була низькою, дані про доросле населення підтверджують переваги схеми 3RH.
Цінність результатів	Чи існує значна невизначеність або варіативність у тому, наскільки люди оцінюють основні результати? <input type="radio"/> Значна невизначеність або варіативність <input checked="" type="radio"/> Немає значної невизначеності чи варіативності	Ми провели онлайн-опитування, щоб з'ясувати значення та уподобання людей, на яких вплинули рекомендації (1). Дані були отримані від 142 респондентів, 59 з яких мали принаймні одну дитину. Респондентів просили оцінити важливість кожного атрибуту режиму лікування ЛТБІ за п'ятибальною шкалою, де 5 означає «дуже важливо», а 1 - «не важливо». 90-100% респондентів, які мають дітей, оцінили наступні характеристики як «дуже важливі» або «важливі» для своїх дітей: менша тривалість лікування, менша кількість несприятливих подій, менша кількість візитів до клініки, легкість ковтання таблеток та менша частота прийому препаратів. Менша кількість респондентів (78,0%) оцінила елемент «відсутність потреби в терапії під безпосереднім спостереженням» як «дуже важливий» або «важливий».				

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Потреба в ресурсах	<p>Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Великі потреби при проведенні інтервенції <input checked="" type="radio"/> Необхідно менше ресурсів при проведенні інтервенції <input type="radio"/> Не більше, а ні менше ресурсів <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	Доказових даних не знайдено.	Тривалість терапії при застосуванні схеми 3RH є коротшою, ніж при застосуванні схеми 6H/9H. Застосування схеми 3RH потребуватиме менше ресурсів, зокрема тому, що ця комбінація препаратів вже використовується для лікування активної форми туберкульозу.
Співвідношення «витрати-ефективність»	<p>Чи співвідношення «витрати-ефективність» інтервенції свідчить на користь інтервенції чи порівняння?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> На користь порівняння <input type="radio"/> Ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння <input type="radio"/> На користь інтервенції <input type="radio"/> Варіюється <input checked="" type="radio"/> Немає включених досліджень 	Доказових даних не знайдено.	Схема 3RH потребує менше ресурсів, тоді як її ефективність є вищою завдяки вищому рівню завершення та безпечнішому профілю. У дослідженнях, проведених серед дорослого населення, з точки зору співвідношення «витрати-ефективність» - перевагу надавали схемі 3RH.
Забезпечення рівного доступу до послуг	<p>Який це матиме вплив на забезпечення рівного доступу до медичних послуг?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Зменшиться <input checked="" type="radio"/> Збільшиться <input type="radio"/> Варіюватиметься <input type="radio"/> Не знаю 	Доказових даних не знайдено.	Наявність більшої кількості варіантів підвищить забезпечення рівного доступу до медичних послуг.
Прийнятність	<p>Чи є інтервенції прийнятним для ключових зацікавлених сторін?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ні <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Залежно від ситуації <input type="radio"/> Не знаю 	Доказових даних не знайдено.	

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Здійсненість	<p>Чи можлива реалізація інтервенції?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ні <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Залежно від ситуації <input type="radio"/> Не знаю 	<p>Не рекомендується одночасне застосування рифампіцину з інгібіторами протеази. Відомо, що рифампіцин значно знижує концентрацію долутегравіру в плазмі крові, тому, схему дозування, ймовірно, доведеться збільшити до двох разів на день. Але з приводу цього існує дуже мало досліджень і обмежений клінічний досвід застосування цієї комбінації (67).</p>	<p>Взаємодія лікарських препаратів унеможлиблює застосування препарату одночасно з інгібіторами протеази або невірапіном (наприклад, для немовлят, народжених від ВІЛ-позитивних матерів, які отримують невірапін). Незначну настороженість викликає взаємодія між препаратами у ВІЛ-негативних дітей, які контактують</p>

Резюме оціночних суджень

Проблема	Оціночне судження							Застосування
	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	
Баланс ефектів	Ні		Рівнозначні	Так			Не визначено	
Достовірність доказових даних	Дуже низький рівень	Низький рівень	Помірний рівень	Високий рівень			Немає включених досліджень	
Цінність результатів	Значна невизначеність або варіативність			Відсутність суттєвої невизначеності чи варіативності				
Потреба в ресурсах	Більша потреба		А ні більше, а ні менше		Менша потреба	Варіюється	Не знаю	
Співвідношення «витрати-ефективність»	Свідчить на користь порівняння		Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння		Свідчить на користь інтервенції	Варіюється	Немає включених досліджень	
Забезпечення рівного доступу до послуг	Зменшується				Збільшується	Варіюється	Не знаю	
Прийнятність	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	
Здійсненість	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	

Висновки

Чи слід пропонувати 3-місячну схему із застосуванням рифампіцину плюс ізоніазид щодня (схема 3RH) в якості варіанту профілактичного лікування для дітей та підлітків віком <15 років як альтернативний варіант 6-ти чи 9-місячній монотерапії ізоніазидом (INH) у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Рекомендація	Свідчить на користь <input checked="" type="checkbox"/>	Свідчить проти <input type="checkbox"/>	Немає рекомендації <input type="checkbox"/>
Сила рекомендації	Настійна <input checked="" type="checkbox"/>	Умовна <input type="checkbox"/>	
Рекомендація	3-місячну схему із застосуванням рифампіцину плюс ізоніазид щодня слід пропонувати як альтернативу 6-місячній схемі монотерапії ізоніазидом в якості профілактичного лікування для дітей та підлітків віком < 15 років у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ. (<i>Настійна рекомендація, докази низької якості</i>)		
Обґрунтування	<p>ГРН одноставно погодилась з тим, що отримання користі від схеми 3RH переважає шкоду, враховуючи її безпечніший профіль, вищий рівень завершення лікування порівняно з монотерапією ізоніазидом та наявністю зручних для дітей комбінацій рифампіцину та ізоніазиду у фіксованих дозах. ГРН зазначила, що, незважаючи на низьку якість доказової бази, дані щодо дорослого населення також підтверджують переваги схеми 3RH. Систематичний огляд РКД щодо варіантів профілактичного лікування, проведений у 2014 р., показав, що ефективність та ризики гепатотоксичності є подібними для схем 3RH та монотерапії ізоніазидом.</p> <p>ГРН зазначила, що використання схеми 3RH потребуватиме менше ресурсів, враховуючи меншу тривалість лікування, що зменшить кількість необхідних візитів до клініки. Також було зроблено припущення, що початкова вартість використання схеми 3RH буде низькою, оскільки її вже застосовують для лікування активної форми ТБ. ГРН погодилась з тим, що співвідношення «вартість-ефективність» свідчить на користь схеми 3RH через вищий рівень завершення лікування, безпечніший профіль та меншу кількість необхідних ресурсів. ГРН також зауважила, що, хоча прямі докази економічної ефективності схеми 3RH у дітей обмежені, економічна ефективність короткого курсу профілактичного лікування, включаючи схему 3RH, підтверджується сукупністю доказових даних стосовно дорослого населення. ГРН погодилась з тим, що не існує значної невизначеності або відмінностей у цінності результатів та вподобаннях клієнтів. Вона також погодилась з тим, що прийнятність схеми 3RH є високою, враховуючи її коротку тривалість і тривале використання медичними працівниками для лікування активної форми ТБ.</p>		
Міркування щодо підгруп			
Міркування щодо реалізації	ГРН настійно рекомендувала використовувати педіатричні комбінації рифампіцину та ізоніазиду у фіксованих дозах для дітей, оскільки це підвищить прийнятність та здійсненість лікування. Було також зазначено, що схему 3RH слід з обережністю призначати ЛЖВ, які отримують АРТ, через потенційну взаємодію між препаратами; режим лікування не можна призначати одночасно з прийомом інгібіторів протеази або невірапіну. ГРН також підкреслила важливість систем епідагляду за рифампіцин-резистентним туберкульозом.		
Моніторинг і оцінка			
Пріоритетні напрями дослідження	Подальші дослідження надійних методів виключення активної форми ТБ серед дітей.		

Таблиця GRADE

Запитання: Чи слід пропонувати 3-місячну схему із застосуванням рифампіцину плюс ізоніазид щодня (схема 3RH) в якості варіанту профілактичного лікування для дітей та підлітків віком <15 років як альтернативний варіант 6-ти чи 9-місячній монотерапії ізоніазидом (INH) у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Загальна якість: низька

К-сть досліджень	Оцінка якості						Кількість пацієнтів		Ефект		Якість	Значення
	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Інші міркування	Щоденний прийом рифампіцину+ ізоніазид протягом 3-4 місяців	6-9-місячна монотерапія ізоніазидом щодня	Відносний ризик (ВР) (95% ДІ)	Абсолютний ефект (95% ДІ)		
«Рентгенологічний» прояв захворювання на ТБ: (59) (спостереження: від 3–7 років до 7–11 років; оцінено за допомогою: рентгенографії органів грудної клітки)												
1	РКД*	Значний ^a	Незначна	Значна ^b	Незначна	Немає	26/220 (11.8%)	48/200 (24.0%)	ВР 0.492 (0.318–0.762)	На 122 менше на 1000 (від на 57 до на 164 менше)	Низька	Критичне
Смертність												
0									Неможливо оцінити		–	Важливе
Несприятливі події: (59) (спостереження: від 3–7 років до 7–11 років; оцінюється шляхом розпізнавання симптомів і підвищення рівня печінкових ферментів)												
1	РКД	Дуже значний ^{a,c}	Незначна	Значна ^d	Незначна	Немає	27/650 (4.2%)	25/200 (12.5%)	ВР 0.332 (0.197–0.559)	На 83 менше на 1000 (від на 55 до на 100 менше)	Дуже низька	Критичне
Несприятливі події: (60) (спостереження: медіана 97-197 днів; оцінюється за допомогою: тесту на токсичність печінки та клінічних показників)												
1	Обсерваційне дослідження	Значний ^e	Незначна	Значна ^d	Значна ^f	Немає	1/220 (0.5%)	5/264 (1.9%)	ВР 0.24 (0.03–2.04)	На 4 менше на 1000 (від на 18 менше до на 20 більше)	Дуже низька	Критичне
Показник завершення: (59) (подальше спостереження: від 3-7 років до 7-11 років)і												
1	РКД	Значний ^g	Незначна	Значна ^d	Незначна	Немає	220/238 (92.4%)	200/232 (86.2%)	ВР 1.07 (1.01–1.14)	На 60 більше на 1000 (від на 9 до на 121 більше)	Низька	Критичне

* РКД – рандомізоване контрольне дослідження

Якість оцінки							Кількість пацієнтів		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризик систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Інші міркування	Щоденний прийом рифампіцину+ ізоніазид протягом 3-4 місяців	6-9-місячна монотерапія ізоніазидом щодня	Відносний ризик (95% ДІ)	Абсолютний ефект (95% ДІ)		
Показник завершення: (61) (оцінюється на основі: завершення > 80% лікування без переривання > 2 місяців)												
1	Обсерваційні дослідження	Значний ^e	Незначна	Незначна	Значна ^h	Немає	48/72 (66.7%)	29/105 (27.6%)	ВР 2.41 (1.70–3.43)	На 389 більше на 1000 (від на 193 більше до на 671 більше)	Дуже низька	Критичне
Лікарсько-стійкий ТБ												
0									Неможливо оцінити		–	Важливе

З посилань 59–61

- ^a Хоча існував ризик систематичної помилки при відборі, характеристики обох груп були схожими. Пацієнти з неналежним дотриманням режиму лікування не були включені до аналізу результатів лікування. Рейтинг знижено на один рівень.
- ^b Не було клінічного проявлення захворювання. Результатом, про який повідомлялося, були нові результати рентгенографії, що вказували на можливу наявність активної форми захворювання. Немає порівняння зі схемою 6Н. Оцінку знижено на один рівень.
- ^c Високий ризик систематичної помилки при виявленні через відсутність даних дослідження «сліпим методом». До групи лікування рифампіцином та ізоніазидом увійшли учасники, включені в другий період, характеристики яких відрізнялися; вони не були рандомізовані між групою 9Н і групою 9Н. Рейтинг понижено на два рівні.
- ^d Немає даних про порівняння зі схемою 6Н. Оцінку знижено на один рівень.
- ^e Ризик систематичної помилки через непорівнянність двох груп. Оцінку знижено на один рівень.
- ^f Низька частота подій і широкий 95% ДІ. Оцінку знижено на один рівень.
- ^g Відсутність даних дослідження «сліпим» методом. Тест на прихильність до лікування виконували батьки вдома. Хоча існував ризик систематичної помилки при відборі, характеристики двох груп були схожими. Оцінку знижено на один рівень.
- ^h Широкий 95% ДІ. Оцінку знижено на один рівень.
- ⁱ Повідомлялося про показники прихильності до лікування; прихильність вважалася незадовільною, якщо в смужках сечі не було виявлено ліків, якщо пацієнти не з'являлися на контрольні візити, або якщо зв'язки з ними були втрачені для подальшого спостереження. При аналізі, незадовільне дотримання вимог терапії вважалася незавершеним лікуванням.

Запитання RICO № 6: Для людей різного віку, які перебувають у групі ризику захворювання на ТБ, чи є 4-місячна схема із застосування рифампіцину щодня безпечною для профілактичного лікування ТБ порівняно з іншими рекомендованими режимами профілактичного лікування ТБ?

Популяція:	Люди різного віку з ризиком захворювання на активну форму туберкульозу в країнах з високим тягарем ТБ
Інтервенція:	Режим лікування, що передбачає застосування рифампіцину щодня протягом 4 місяців (схема 4R)
Порівняння:	Інший режим лікування (9-місячна схема монотерапії ізоніазидом [схема 9H] - дані, які наведені у виявлених та проаналізованих дослідженнях)
Основні результати:	Результати, оцінені ГРН як критичні або важливі: захворюваність на активну форму туберкульозу, смертність, несприятливі події, завершення лікування, поява стійкості до лікарських препаратів
Країни:	<p>Для цього запитання RICO ГРН розглянула дані двох рандомізованих контрольних досліджень (РКД) 3-ї фази щодо схеми 4R, опублікованих у 2018 році, які включали сайти з високим тягарем ТБ, а також більш ранніх досліджень фази 1 та фази 2, які координувалися тими ж дослідниками (62-65). Схема 4R вже була рекомендована ВООЗ для регіонів з низьким рівнем захворюваності на ТБ на момент публікації результатів 3-ї фази досліджень у дітей та дорослих у 2018 році на основі попередніх доказових даних. Фаза 2 (64) та фаза 3 (62,63) відкритих РКД були проведені в дев'яти країнах (Австралія, Бенін, Бразилія, Канада, Гана, Гвінея, Індонезія, Республіка Корея та Саудівська Аравія), в яких діти (віком 0-17 років) та дорослі (віком ≥ 18 років) з ЛТБІ отримували 4-місячну схему монотерапії рифампіцином щодня (4R) або 9-місячну схему монотерапії ізоніазидом щодня (схема 9H). Задокументований позитивний результат ТШП було критерієм включення дітей для проведення дослідження; також були включені діти віком < 5 років з негативним результатом ТШП і побутовими контактами з ТБ-випадками. Критерій включення дорослих у дослідження визначали за позитивним результатом ТШП або IGRA-тесту; критеріями включення в дослідження були підвищений ризик прогресування до активної форми ТБ, а також, якщо медичний працівник рекомендував лікування ізоніазидом. У дітей, враховували результати наявності несприятливих подій 1-5 ступеня, що призвели до остаточної відміни прийому досліджуваного препарату (первинний результат), а також прихильність до лікування, профіль несприятливих подій та активний ТБ, підтверджений мікробіологічним дослідженням, що мали місце протягом 16 місяців спостереження після рандомізації (вторинний результат). У дорослих первинним результатом 2-ї фази дослідження була частота несприятливих подій 3-5 ступенів (дизайн переваги), вторинними результатами - завершення лікування та частота випадків активної форми ТБ протягом 28 місяців після рандомізації. Первинним результатом 3-ї фази дослідження у дорослих була активна форма ТБ, підтверджена мікробіологічним дослідженням, протягом 28 місяців після рандомізації (дизайн не меншої ефективності), а вторинними - клінічно діагностована активна форма ТБ, несприятливі події 3-5 ступенів та завершення лікування.</p> <p>Результати, отримані в ході дослідження для вирішення проблем, зазначених у RICO, були наступними (див. також зведену таблицю доказових даних за шкалою GRADE для запитання RICO № 6 у Додатку 3): Захворюваність на активну форму ТБ (в усіх формах) у дорослих; захворюваність на активну форму ТБ (мікробіологічно підтверджений) у дорослих; смертність (внаслідок усіх причин) серед дорослих під час лікування; смертність (пов'язана з лікарським засобом) дорослих під час лікування; несприятливі події (3-5 ступеня) у дорослих; несприятливі події (пов'язані з лікарським засобом 3-5 ступеня) у дорослих; завершення лікування (коли-небудь) у дорослих; захворюваність на активний ТБ (усі форми) у педіатрії; захворюваність на активну форму ТБ (мікробіологічно підтверджений) у дітей; смертність (внаслідок усіх причин) дітей під час лікування; смертність (пов'язана з лікарським засобом) у дітей під час лікування; несприятливі події (3-5 ступенів) у дітей; несприятливі події (що відповідають 3-5 ступеню) у дітей; завершення лікування (коли-небудь) у дітей; захворюваність на активну форму ТБ (мікробіологічно підтверджений) у ВІЛ-позитивних дорослих; захворюваність на активний ТБ (усі форми) у ВІЛ-позитивних дорослих; несприятливі події (3-5 ступеню) у ВІЛ-позитивних дорослих; несприятливі події (що відповідають 3-5 ступеню) у ВІЛ-позитивних дорослих. Не було зроблено спроб виокремити результати щодо виникнення стійкості до лікарських засобів з огляду на неповноту даних (з восьми дорослих з підтвердженою активною формою ТБ у 3-й фазі дослідження результати тестів на лікарську чутливість були недоступні стосовно 4 осіб, а двоє виявилися чутливими до всіх досліджуваних препаратів). З інших двох випадків - в одному було встановлено стійкість до ізоніазиду, який було виявлено через 8 тижнів після початку застосування схеми 9H, і один був стійким до рифампіцину через 2 місяці після завершення схеми 4R. Дані щодо чутливості до препаратів ймовірного джерела захворювання не були доступні).</p> <p>ГРН вирішила знизити ризики систематичної помилки на один рівень до значного через відкритий дизайн досліджень, що може призвести до систематичної помилки, пов'язану з проведенням одиничного дослідження. Ризики систематичної помилки при виявленні було зменшено завдяки експертній оцінці сліпим методом активної форми ТБ та несприятливих подій незалежною експертною групою у складі трьох членів; оцінка завершення лікування ґрунтувалася на підрахунку кількості таблеток під час планових візитів для подальшого спостереження. Було 18 виключень за протоколом серед учасників, обраних випадковим чином до групи лікування за схемою 9H, а також було 19 виключень за протоколом серед учасників, обраних випадковим чином до групи з режимом лікування за схемою 4R. Ці виключення були спричинені побутовими контактами з випадками ТБ, стійкими до ізоніазиду чи рифампіцину (після рандомізації). Дев'ять осіб, рандомізованих у групи з режимом лікування за схемою 9H, та п'ять осіб, рандомізованих у групи з режимом лікування за схемою 4R, відкликали свою згоду після рандомізації. ГРН зазначила, що не можна судити про невідповідність результатів, оскільки було проведено лише одне дослідження, і бажано було б повторити результати в інших дослідженнях. Якість не була знижена через опосередкованість доказових даних, але ГРН зазначила, що дослідження порівнювало схему 4R зі схемою 9H, а, отже, не охоплювало всі інші порівняння RICO, особливо стосовно схеми 6H, найпоширенішого стандарту надання допомоги при профілактичному лікуванні ТБ. Деякі сайти дослідження були в регіонах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, для яких вже існують рекомендації ВООЗ щодо використання схеми 4R. Як наслідок, достовірність оцінок ефекту (якість доказів) була помірною щодо захворюваності на активну форму ТБ, смертності, несприятливих подій, ефектів та завершення лікування як у дорослих, так і у дітей. Якість була низькою для всіх результатів у ВІЛ-позитивних дорослих через додаткове зниження внаслідок неточності (невелика кількість спостережень у цій підгрупі, яка не була стратифікована під час рандомізації) (62-65).</p>
Аспект:	Питання RICO та обговорення ГРН стосувалися очікуваної ефективності режиму лікування в країнах з високим тягарем ТБ-захворювання, враховуючи, що вже існує рекомендація ВООЗ стосовно використання схеми 4R у країнах з низьким рівнем тягаря ТБ, яка ґрунтується на оглядах доказів, проведених для оновлення настанов ВООЗ з лікування ЛТБІ в 2018 р.

Оцінювання

Проблема						
Чи є проблема пріоритетною?						
Оціночне судження	Доказові дані дослідження					Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Ймовірно ні <input type="radio"/> Ймовірно так <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	<p>За оцінками, близько однієї чверті населення світу має ЛТБІ, але рівень може бути набагато вищим у певних групах населення та в країнах з високим тягарем ТБ. Лікування ЛТБІ може зменшити індивідуальний ризик розвитку активної форми туберкульозу.</p>					<p>ГРН погоджується з тим, що за наявних на сьогодні інструментів розширення масштабів лікування ЛТБІ в усьому світі матиме вирішальне значення для зниження глобальної захворюваності на ТБ до рівнів, передбачених Стратегією ВООЗ з ліквідації ТБ, а також для усунення глобальної проблеми в галузі громадського здоров'я, яку представляє сьогодні ТБ. Досягненню цієї мети можуть сприяти більш безпечні та ефективні режими лікування ЛТБІ, які є більш простими для застосування.</p>
Бажані ефекти						
Наскільки суттєвими є бажані очікувані ефекти?						
Оціночне судження	Доказові дані дослідження					Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Несуттєві <input checked="" type="radio"/> Незначні <input type="radio"/> Помірні <input type="radio"/> Значні <input type="radio"/> Значення варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	Результати	К-кість учасників (досліджень) Спостереження	Достовірність доказових даних (GRADE)	Відносний ризик (95% ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
	<p>Захворюваність на активну форму ТБ (у всіх формах) у дорослих, оцінено за допомогою: доказових даних РКД спостереження: в середньому 28 місяців</p>	6859 (1 РКД) ^{a,b,c,d}	Помірна ^{e,f,g}	ВР 0.88 (0.34 до 2.28) ^h	Ризики 9-місячної схеми із застосуванням ізоніазиду щодня	Різниця в ризиках при 4-місячній схемі із застосуванням рифампіцину щодня
					Досліджувана популяція	
					0 на 100 ^d	На 0 менше на 100 (на 0 менше) ^d
					Досліджувана популяція	
<p>Смертність (від усіх причин) у дорослих під час лікування, оцінено за допомогою: доказових даних РКД</p>	6485 (2 РКД) ^{a,b,i,j}	Помірна ^{e,f}	ВР 0.11 (0.01 до 2.02) ^{h,k}	Ризики 9-місячної схеми із застосуванням ізоніазиду щодня	Різниця в ризиках при 4-місячній схемі із застосуванням рифампіцину щодня	
				1 на 1,000 ^{ij}	На 1 менше на 1,000 (від на 1 менше до на 1 більше) ⁱ	
<p>Несприятливі події (3–5 ступеню) у дорослих, оцінено за допомогою: доказових даних РКД</p>	6485 (2 РКД) ^{a,b,i,l}	Помірна ^{e,f}	ВР 0.44 (0.32 до 0.60) ^h	Ризики 9-місячної схеми із застосуванням ізоніазиду щодня	Різниця в ризиках при 4-місячній схемі із застосуванням рифампіцину щодня	
				37 на 1,000 ^{il}	На 21 менше на 1,000 (менше на від 25 до 15) ^{il}	
<p>Завершення лікування (коли-небудь) у дорослих, оцінено за допомогою: доказових даних РКД</p>	6975 (3 РКД) ^{a,m,n}	Помірна ^{e,o}	ВР 1.25 (1.22 до 1.29) ^h	Ризики 9-місячної схеми із застосуванням ізоніазиду щодня	Різниця в ризиках при 4-місячній схемі із застосуванням рифампіцину щодня	
				630 на 1,000 ⁿ	На 157 більше на 1,000 (від на 139 до на 183 більше) ⁿ	
						<p>Члени ГРН дійшли згоди, що бажані ефекти від використання схеми 4R як варіант лікування ЛТБІ будуть невеликими, але не поступатимуться тим, що є при схемі 9H. Ефективність схеми 4R в дослідженнях дозволяє розглядати її як варіант профілактичного лікування в країнах як з низьким, так і високим рівнем забезпечення ресурсами, незалежно від віку. Це означає, що схема 4R може слугувати альтернативою не тільки схемі 9H, як це було досліджено під час випробувань, але й іншим режимам профілактичного лікування ТБ, що ґрунтується на ширшому аналізі обставин та інших варіантів, доступних для людей, які потребують лікування ЛТБІ.</p>

Захворюваність на активний ТБ (у всіх формах) у дітей, оцінено за допомогою: доказових даних РКД спостереженням: в середньому 16 місяців	829 (1 РКД) ^{р,д}	Достовірність помірна ^{е,г,с}	ВР 0.19 (0.01 to 4.02) ^{h,t}	Досліджувана популяція	
				5 на 1,000	На 4 менше на 1,000 (від на 5 менше до на 15 більше)
Смертність (від усіх причин) у дітей під час лікування, оцінено за допомогою: доказових даних РКД	829 (1 РКД) ^{р,д}	Достовірність помірна ^{е,с}	ВР 2.89 (0.12 to 70.82) ^{h,k}	Досліджувана популяція	
				0 на 1,000	На 0 менше на 1,000 (менше на від 0 до 0)
Несприятливі події (3-5 ступеня) у дітей, оцінено за допомогою: доказових даних РКД	829 (1 РКД) ^{р,д}	Достовірність помірна ^{е,с}	ВР 0.96 (0.06 to 15.37) ^h	Досліджувана популяція	
				2 на 1,000	На 0 менше на 1,000 (від на 2 менше до на 35 більше)
Несприятливі події (що відповідають 3-5 ступеням) у педіатрії, оцінено за допомогою: доказових даних РКД	829 (1 РКД) ^{р,д}	Достовірність помірна ^{е,с}	ВР 0.96 (0.02 to 48.50) ^{h,k}	Досліджувана популяція	
				0 на 1,000	На 0 менше на 1,000 (менше на від 0 до 0)
Завершення лікування (коли-небудь) в педіатрії, оцінено за допомогою: доказових даних РКД	829 (1 РКД) ^{р,д}	Достовірність помірна ^{е,о}	ВР 1.12 (1.05 to 1.20) ^h	Досліджувана популяція	
				771 на 1,000	На 93 більше на 1,000 (від на 39 до на 154 більше)
Захворюваність на активний ТБ (у всіх формах) серед ВІЛ-позитивних дорослих, оцінено за допомогою: доказових даних РКД спостереження: в середньому 28 місяців	270 (1 РКД) ^{а,б,с,д,и}	Достовірність низька ^{е,г,у}	ВР 0.48 (0.04 to 5.29) ^h	Досліджувана популяція	
				14 на 1,000 ^{д,и}	На 8 менше на 1,000 (від на 14 менше до на 62 більше) ^{д,и}
Несприятливі події (3–5 ступенів) у ВІЛ-позитивних дорослих, оцінено за допомогою: доказових даних РКД	268 (2 РКД) ^{а,б,и,у}	Достовірність низька ^{а,г,у}	ВР 0.27 (0.06 to 1.23) ^h	Досліджувана популяція	
				58 на 1,000 ^{и,у}	На 42 менше на 1,000 (від на 54 менше до на 13 більше) ^{и,у}
<p>^а Під час фази 2 (64) і фази 3 (62) відкритих досліджень, проведених у дев'яти країнах, дорослим з ЛТБІ призначали лікування за 4-місячною схемою із застосуванням рифампіцину щодня чи за 9-місячною схемою монотерапії ізоназидом щодня. Первинним результатом 2-ї фази дослідження була частота виникнення несприятливих подій 3-5 ступенів (дизайн дослідження щодо переваг), вторинними - завершення лікування та частота розвитку активної форми ТБ протягом 28 місяців після рандомізації. Первинним результатом 3-ї фази дослідження було підтвердження активної форми ТБ за допомогою мікробіологічного дослідження протягом 28 місяців після рандомізації (дизайн дослідження щодо не меншої ефективності лікування), а вторинними - клінічно діагностований активний ТБ, несприятливі події 3-5 ступенів та завершення лікування. Результати лікування активної форми ТБ та несприятливі події оцінювали незалежні експертні комісії, що склалися з трьох членів, сліпим методом; завершення лікування базувалося на підрахунку кількості таблеток під час планових візитів для подальшого спостереження.</p> <p>^б Не було виявлено значних відмінностей у настановах або профілюванні ризиків реактивації латентного ТБ між дослідженнями 2-ї та 3-ї фази у дорослих з точки зору оцінки «підвищеного ризику реактивації». Рандомізація в обох дослідженнях була стратифікована за сайтом проведення дослідження та централізовано рандомізована за допомогою комп'ютера. Пацієнти були рандомізовані 1:1 у блоки різної тривалості (2-8) застосування ізоназиду чи рифампіцину.</p> <p>^с ГРН вирішила, що для оцінки ефективності об'єднані результати 2-ї та 3-ї фаз розглядатимуть як одне дослідження, оскільки для обох фаз, проведених однією дослідницькою групою, використовувалася одна і той самий протокол, навіть якщо в 3-й фазі дослідження було задіяно більше сайтів. Хоча якість не була знижена через це, ГРН зазначила, що не можна судити про неузгодженість результатів між дослідженнями, враховуючи той факт, що було проведено лише одне дослідження. В ідеалі бажано було би повторити його в інших дослідженнях. Щодо несприятливих подій, то дослідження можна розглядати як два окремі випробування (62).</p> <p>^д Усі випадки активної форми ТБ виникли в межах 3-ї фази дослідження (62).</p>					

У дослідженні порівнювали схеми 4R та 9H. Однак у багатьох країнах, де лікування ЛТБІ застосовується в широких масштабах, звичайним стандартом лікування буде схема 6H (тобто на 3 місяці коротше, ніж схема 9H). Таким чином, порівняння схеми 4R зі схемою 9H з більшою ймовірністю свідчить на користь схеми 4R, ніж якби в якості групи порівняння використовували схему 6H, яка, будучи менш тривалою за схему 9H, як очікується, викликати менше несприятливих реакцій та її буде легше завершити. І навпаки, схема 9H може бути ефективнішою за 6H під час профілактики ТБ, і якщо це так, то схема 4R показала би кращі результати, якби в дослідженні використовувалася контрольна схема 6H. Деякі члени ГРН вважали, що різниця між 4-місячним та 6-місячним режимом лікування залишається важливим аспектом і може покращити прихильність до лікування, навіть якщо показників завершення лікування, про які повідомлялося в дослідженні, навряд чи можна буде досягти за умов широкомасштабних програм.

ГРН вирішила, що 2-а та 3-я фази дослідження у дорослих вважатимуться одним дослідженням для оцінки ефективності.

- ^e Якість не була знижена через опосередкованість доказових даних, але ГРН зазначила, що під час проведення дослідження порівнювали схеми 4R та 9H і, отже, не було охоплено всі інші порівняння PICO, особливо схему 6H, найбільш поширеного стандарту надання допомоги при профілактичному лікуванні ТБ. Деякі сайти дослідження були розташовані в регіонах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, для яких вже існує рекомендація ВООЗ щодо використання схеми 4R.
- ^f Відкритий дизайн дослідження, але критерії кінцевого результату (кінцеві точки) активної форми ТБ та несприятливих подій оцінювалися сліпим методом незалежними експертними комісіями, що склалися з трьох членів. Відповідно до протоколу було 18 виключень серед учасників, рандомізованих до групи застосування ізоніазиду, та 19 виключень відповідно до протоколу серед учасників, рандомізованих групою застосування рифампіцину. Ці виключення за протоколом були пов'язані з побутовим контактом з ТБ-випадками, які мали стійкість до групи ізоніазиду або рифампіцину (підтверджено після рандомізації). Дев'ять осіб, які були рандомізовані для прийому ізоніазиду і п'ять для прийому рифампіцину, відкликали свою згоду після рандомізації. ГРН вирішила знизити оцінку дослідження на один рівень через відкритий дизайн, який, ймовірно, призвів до систематичної помилки при оцінюванні результатів дослідження.
- ^g Серед осіб, рандомізованих до групи застосування ізоніазиду, та сформували модифіковану популяцію з наміром лікуватися, контакти з 260 особами було втрачено для подальшого спостереження. Серед тих, хто був рандомізований до групи застосування рифампіцину та сформували модифіковану популяцію, яка мала намір лікуватися, контакти з 245 особами було втрачено для подальшого спостереження. Серед усіх осіб, які сформували модифіковану групу, яка мала намір лікуватися, 7,4% осіб було втрачено для подальшого спостереження.
- ^h Нескоригована оцінка.
- ⁱ Знаменники є репрезентативними для об'єднаної популяції, яку аналізували на предмет безпеки препарату на 2-й фазі (64) і 3-ї фазі (62) дослідження, як зазначено в додаткових таблицях 2-го та 3-го системних оглядів публікації даних 3-ї фази. У 2-й фазі дослідження 396 пацієнтів, які отримували ізоніазид, та 393 пацієнти, які отримували рифампіцин, становили популяцію, яку аналізували на предмет безпеки препарату; у 3-й фазі дослідження 2809 пацієнтів, які отримували ізоніазид, та 2887 пацієнтів, які отримували рифампіцин, становили популяцію безпеки.
- ^j Усі випадки смерті відбулися на 3-й фазі дослідження (62).
- ^k Для розрахунку відношення ризиків використовувалася поправка на нульову клітинку 0,5.
- ^l На 2-й фазі дослідження (64) у 10 пацієнтів, які отримували рифампіцин, виникли несприятливі події 3-5 ступеня, що призвело до постійної відміни препарату, з яких 7 випадків вважалися такими, які можливо або ймовірно були пов'язані з досліджуваним препаратом; у 19 пацієнтів, які отримували ізоніазид, виникли несприятливі події 3-5 ступеня, що призвело до постійної відміни препарату, з яких 16 випадків вважалися такими, які можливо або ймовірно були пов'язані з досліджуваним лікарським засобом. На 3-й фазі дослідження (62) у 43 пацієнтів, які отримували рифампіцин, виникли несприятливі події 3-5 ступенів, що призвело до постійної відміни препарату, з яких 24 випадки вважалися такими, які можливо або ймовірно були пов'язані з досліджуваним препаратом; у 100 пацієнтів, які отримували ізоніазид, виникли несприятливі події 3-5 ступенів, що призвело до постійної відміни препарату, з яких 59 випадків вважалися такими, які можливо або ймовірно були пов'язані з досліджуваним лікарським засобом.
- ^m Також включено дослідження 1-ї фази (65), одноцентрове, відкрите рандомізоване дослідження, під час якого було досліджено переваги 4-місячної схеми монотерапії рифампіцином щодня порівняно з 9-місячною схемою монотерапії ізоніазидом щодня для завершення лікування.
- ⁿ Значення чисельника та знаменника були отримані з даних 1-ї фази дослідження (65), 2-ї фази дослідження (64) та 3-ї фази дослідження (62). Завершення лікування визначалося як прийом принаймні 80% призначених доз (тобто щонайменше 96 таблеток рифампіцину або 216 таблеток ізоніазиду). У 1-й фазі дослідження 44 з 58 осіб, рандомізованих до групи ізоніазиду, і 53 з 58 осіб, рандомізованих до групи рифампіцину, завершили лікування. У 2-й фазі дослідження 254 з 427 осіб, рандомізованих до групи ізоніазиду, і 328 з 420 осіб, рандомізованих до групи рифампіцину, завершили лікування. У 3-й фазі дослідження 1890 з 2989 осіб, рандомізованих до групи ізоніазиду, і 2382 з 3023 осіб, рандомізованих до групи рифампіцину, завершили лікування.
- ^o Відкрите дослідження, проведене відкритим методом оцінювання дотримання режиму лікування оцінювали на основі підрахунку кількості таблеток під час щомісячних контрольних візитів.
- ^p Відкрите, не меншої ефективності дослідження, проведене в семи країнах, в якому діти з ЛТБІ отримували 4-місячну схему монотерапії рифампіцином щодня, або 9-місячну схему монотерапії ізоніазидом щодня, з урахуванням частоти виникнення несприятливих подій 3-5 ступенів під час лікування. Вторинними результатами були випадки активної форми ТБ, підтверджені мікробіологічним дослідженням, протягом 16 місяців після рандомізації та завершення режиму лікування. Результати лікування активної форми ТБ та несприятливі події оцінювали незалежні групи експертів, що склалися з двох або трьох членів, сліпим методом; завершення лікування оцінювали на основі підрахунку кількості таблеток під час наступних планових контрольних візитів (62).
- ^q Рандомізація під час проведення педіатричного дослідження була стратифікована за країнами та централізовано рандомізована за допомогою комп'ютера. Пацієнти були рандомізовані 1:1 у блоки різної тривалості лікування (2-8) ізоніазидом або рифампіцином. Включення в дослідження та рандомізація учасників у цьому дослідженні проводили повністю окремо від досліджень, які проводили серед дорослих.
- ^r Серед тих, хто був рандомізований до групи ізоніазиду та сформували модифіковану групу, яка мала намір лікуватися, контакти з шістьма особами було втрачено для подальшого спостереження. Серед тих, хто був рандомізований до групи рифампіцину та сформували модифіковану популяцію, яка мала намір лікуватися, контакти з п'ятьма особами було втрачено для подальшого спостереження. З усіх дітей, які сформували модифіковану групу, яка мала намір лікуватися, 1,3% були втрачені для подальшого спостереження.

	<p>^s Відкритий дизайн дослідження, але критерій кінцевого результату активної форми ТБ та несприятливих подій оцінювалися сліпим методом незалежними експертними комісіями, що склалися з двох та трьох членів відповідно. Було дев'ять виключень на протокол серед учасників, рандомізованих до групи ізоніазиду, та шість виключень на протокол серед учасників, рандомізованих до групи рифампіцину, через негативний результат ТШП через 2 місяці після експозиції. ГРН вирішила знизити рівень дослідження на один рівень через відкритий дизайн і те, що деякі сайти не мали великого навантаження.</p> <p>^t Для обчислення відносних ризиків використовували поправку на нульову комірку, що дорівнювало 0,5.</p> <p>^u Знаменники включають ВІЛ-позитивних пацієнтів, про яких було відомо на момент рандомізації, як зазначено в Додатковій таблиці S1 3-ї фази дослідження дорослих (63), а також пацієнтів, яким було поставлено діагноз після рандомізації в результаті базової оцінки. Серед них 130 пацієнтів та 8 пацієнтів, які отримували ізоніазид, з діагнозом ВІЛ-інфекції на момент рандомізації та після рандомізації відповідно, а також 125 пацієнтів та 7 пацієнтів, які отримували рифампіцин, з діагнозом ВІЛ-інфекції на момент рандомізації та після рандомізації відповідно. Це призвело до модифікації розміру популяції, яка мала намір лікуватися: 132 особи для прийому рифампіцину та 138 особи для прийому ізоніазиду. Серед ВІЛ-позитивних пацієнтів, рандомізованих до групи рифампіцину - 2 не отримали жодної дози терапії. Таким чином, чисельність популяції з огляду на безпеку лікування становила 130 для групи рифампіцину та 138 для групи ізоніазиду.</p> <p>^v Аналіз підгруп у рамках досліджень включав відносно невелику кількість ВІЛ-інфікованих пацієнтів.</p> <p>^w Серед пацієнтів, які отримували рифампіцин, включених до популяції, яку аналізували на предмет безпеки застосування препаратів, шестеро були ВІЛ-позитивними. Усі несприятливі події 3-5 ступенів серед пацієнтів, які отримували рифампіцин, виникли під час терапії рифампіцином, що призвело до остаточної відміни прийому досліджуваного препарату, але лише 1 пацієнт, який отримував ізоніазид, був включений до популяції безпеки, 7 пацієнтів були ВІЛ-позитивними у дослідженні. Один пацієнт у 2-й фазі дослідження та 7 пацієнтів у 3-й фазі дослідження, які отримували ізоніазид, припинили прийом досліджуваного препарату. Ці події були визнані можливими або ймовірними для 4 пацієнтів під час 3-ї фази випробування.</p>	
--	---	--

Небажані ефекти

Наскільки суттєвими є небажані очікувані ефекти?

Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> ○ Суттєві ● Помірні ○ Незначні ○ Несуттєві ○ Варіюється ○ Не знаю 	<p>Див. таблицю вище</p>	<p>Рифампіцин, як правило, добре переноситься, а схема 4R має хороший профіль безпеки під час випробувань. ВООЗ рекомендувала використовувати схему 4R у країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ.</p> <p>ГРН погодилася, що очікувані небажані ефекти будуть помірними для схеми 4R на противагу схемі 9H.</p> <p>Ймовірність того, що активна форма ТБ може бути надійно виключена в країнах з високим тягарем ТБ та низьким рівнем доходу населення, є нижчою, ніж у ситуації з кращим забезпеченням ресурсами. Якщо алгоритм «виключення» активної форми ТБ є неадекватним (наприклад, обмежується обстеженням симптомів і не включає рентгенографію ОГК), активний ТБ може бути ненавмисно проліковано за схемою 4R. Тому існує більший ризик того, що люди з активним ТБ отримують монотерапію рифампіцином.</p>

		<p>Ще одне важливе питання, яке потребує вирішення - це вплив, який рифампіцин може мати на інші лікарські препарати та речовини, які приймають одночасно. Взаємодія з АРВ-препаратами у ЛЖВ (напр., ефавіренц, долутегравір), з алкоголем, пероральними чи ін'єкційними контрацептивами у жінок репродуктивного віку та з метадоном у людей, які перебувають на ЗПТ, є найбільш вірогідними ситуаціями, в яких слід очікувати значної лікарської взаємодії з рифампіцином. Якщо таблетки рифампіцину у вільній розфасовці будуть ширше використовуватися для лікування бактеріальних інфекцій, може поширитися стійкість до нього. Хоча такий ризик існує, є мало доказів того, що широке застосування таких методів лікування ЛТБІ, як схема 4R, призведе до розвитку стійкості ТБ до протитуберкульозних препаратів.</p>
Достовірність доказів		
Яким є рівень загальної достовірності доказових даних ефекту?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> ○ Дуже низький ○ Низький ● Помірний ○ Високий ○ Немає включених досліджень 	<p>Достовірність оцінок ефекту (якість доказів) була ПОМІРНОЮ для чотирьох результатів, які вважаються КРИТИЧНИМИ або ВАЖЛИВИМИ за версією ГРН як у дорослих, так і у дітей: активна форма ТБ, завершення лікування, несприятливі події 3-го ступеня або вище та смертність; однак якість була НИЗЬКОЮ для всіх результатів у ВІЛ-позитивних дорослих через додаткове зниження оцінки внаслідок неточності доказових даних (невелика кількість спостережень у цій підгрупі, яка не була стратифікована під час рандомізації). Було недостатньо випадків для оцінки ризиків виникнення лікарської стійкості. Жоден результат не розглядався як такий, що має високий ступінь достовірності через: можливий ризик систематичної помилки, пов'язаний з відкритим дослідженням (навіть якщо він був частково пом'якшений експертним оцінюванням сліпим методом активної форми ТБ та несприятливих подій); інший ризик систематичної помилки, пов'язаний з проведенням одного дослідження однієї досліджуваної групи; можливу опосередкованість доказових даних, враховуючи, що групою порівняння є схема із застосуванням ізоніазиду щодня протягом 9 місяців, а не схема 6H, яка більш широко використовується при лікуванні ЛТБІ.</p>	<p>ГРН дійшла висновку, що загальна достовірність доказових даних є ПОМІРНОЮ. Неможливо судити про неузгодженість результатів між дослідженнями оскільки дослідження було одиничним; навіть якщо дослідження проводили в декількох країнах, ГРН вважає, що достовірність результатів зростає, якщо їх можна буде повторити в інших дослідженнях, особливо серед ЛЖВ.</p>

Цінність результатів		
Чи існує значна невизначеність або варіативність у тому, наскільки люди оцінюють основні результати?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> ○ Значна невизначеність або варіативність ○ Ймовірно значна невизначеність або варіативність ● Ймовірно, немає значної невизначеності чи варіативності ○ Немає значної невизначеності чи варіативності 	<p>Випробування не включали групу, яка не отримувала лікування, в якості групи порівняння.</p>	<p>ГРН вважає, що більшість людей схвально би сприймали короткий режим лікування. ГРН вважає, що, ймовірно, немає значної невизначеності чи варіативності в тому, як більшість людей оцінюють результати, але це може відрізнятись в різних підгрупах, наприклад, ЛЖВ, які приймають АРВ-препарати, та жінки, які приймають контрацептиви. Враховуючи те, що схему 4R вже було рекомендовано, а також те, що рифампіцин є компонентом інших режимів лікування ЛТБІ, вважається, що існує менша невизначеність стосовно того, як найкраще використовувати цю схему (наприклад, дозування, взаємодія між препаратами), ніж для нових режимів лікування.</p>
Баланс ефектів		
Чи баланс між бажаними та небажаними ефектами свідчить на користь інтервенції чи порівняння?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> ○ Свідчить на користь порівняння ○ Ймовірно свідчить на користь порівняння ○ Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння ● Ймовірно свідчить на користь інтервенції ○ Свідчить на користь інтервенції ○ Варіюється ○ Не знаю 		<p>ГРН вважає, що в цілому інтервенціям надаватимуть перевагу в багатьох країнах, незалежно від тягаря та забезпечення необхідними ресурсами. Короткий курс лікування ЛТБІ, ймовірно, зменшить кількість несприятливих подій, а також може знизити ризики виникнення стійкості до лікарських препаратів. Було висловлено занепокоєння щодо невизначеності ефекту у людей, яким прийом рифампіцину протипоказано, або за умов поширення стійкості до рифампіцину. У таких ситуаціях слід розглянути інші варіанти лікування ЛТБІ.</p>

Необхідні ресурси

Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?

Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування																																																																																																																																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Великі витрати ○ Помірні витрати ○ Незначні витрати та економія коштів ○ Помірна економія коштів ○ Велика економія коштів ● Варіюється ○ Не знаю 	<p>Рекомендовані ВООЗ дози для схеми 4R становить 10 мг/кг на добу для дорослих і 15 мг/кг на добу (в діапазоні 10-20 мг) для дітей. Відповідно до Глобального фонду лікарських препаратів (GDF) поточна вартість повного курсу лікування за схемою 4R для дорослої людини вагою понад 50 кг становить 24 долари США. Натомість для дорослої людини вагою понад 50 кг курс лікування за схемою 9H коштує близько 5 доларів США, за схемою 3HR - близько 13 доларів США (10 доларів США для дитини (12-15 кг)), за схемою 3HP - близько 46 доларів США, а за схемою 1HP - близько 70 доларів США [станом на Серпень 2019 р.]. Схема 4R, найімовірніше, потребуватиме кількох візитів до лікаря протягом лікування, що може збільшити витрати порівняно з короткими схемами із застосуванням рифаміцину, такими як 1HP та 3HP.</p> <p>Затрати з розбивкою за режимом лікування ЛТБІ на всіх сайтах для педіатричних пацієнтів. (Джерелом витрат на всі тести та активності є дані Ради з медичного страхування провінції Квебек (<i>Régie de l'assurance maladie du Québec</i>), Канада)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Схема 4R</th> <th colspan="2">Схема 9H</th> <th rowspan="2">Співвідношення середніх витрат на одного пацієнта MITT (схеми 4R/9H) 95% ДІ^a</th> </tr> <tr> <th>Загальна вартість у канадських доларах</th> <th>Середні витрати на пацієнта MITT¹ у канадських доларах (стандартне відхилення - SD)</th> <th>Загальна вартість у канадських доларах</th> <th>Середні витрати на пацієнта MITT у канадських доларах (стандартне відхилення - SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість пацієнтів (MITT)</td> <td>422</td> <td></td> <td>407</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Початкова оцінка</td> </tr> <tr> <td>Візити (\$)</td> <td>518 63.80</td> <td>122.90 (0)</td> <td>50 020.30</td> <td>122.90 (0)</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>Аналіз крові (\$)</td> <td>9 223.78</td> <td>21.85 (0.64)</td> <td>8 933.76</td> <td>21.95 (0.14)</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>Візуалізаційні дослідження (\$)</td> <td>11 072.20</td> <td>26.23 (2.82)</td> <td>10 622.70</td> <td>26.10 (0)</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>Процедури</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>151.48</td> <td>0.37 (7.51)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Мікробіологічні дослідження на виявлення ТБ (\$)</td> <td>493.46</td> <td>1.17 (12.53)</td> <td>159.26</td> <td>0.39 (5.25)</td> <td>3.00</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Спостереження під час лікування</td> </tr> <tr> <td>Препарати (тільки INH або RIF - ціни GDF) (\$)</td> <td>9 196.22</td> <td>21.79 (9.21)</td> <td>3335.31</td> <td>8.19 (3.83)</td> <td>2.66</td> </tr> <tr> <td>Візити (\$)</td> <td>101 255.21</td> <td>239.94 (68.93)</td> <td>191 811.17</td> <td>471.28 (177.12)</td> <td>0.51</td> </tr> <tr> <td>Аналіз крові (\$)</td> <td>617.33</td> <td>1.46 (6.843)</td> <td>343.84</td> <td>0.84 (2.09)</td> <td>1.74</td> </tr> <tr> <td>Візуалізаційні дослідження (\$)</td> <td>156.60</td> <td>0.37 (3.09)</td> <td>234.90</td> <td>0.57 (4.63)</td> <td>0.65</td> </tr> <tr> <td>Інші мікробіологічні тести (\$)</td> <td>21.950</td> <td>0.05 (1.06)</td> <td>26.74</td> <td>0.07 (1.11)</td> <td>0.71</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Витрати на надання допомоги при небажаних подіях</td> </tr> <tr> <td>Візити (\$)</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>68.25</td> <td>0.16 (3.38)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Аналізи крові (\$)</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>7.10</td> <td>0.02 (0.35)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Витрати загалом</td> </tr> <tr> <td>Усі пацієнти/події (\$)</td> <td>183 900.55</td> <td>435.78 (76.51)</td> <td>265 714.81</td> <td>652.86 (179.94)</td> <td>0.66 (0.64, 0.69)</td> </tr> <tr> <td>За винятком небажаних подій (\$)</td> <td>183 900.55</td> <td>435.78 (76.51)</td> <td>265 639.46</td> <td>652.67 (180.04)</td> <td>0.66 (0.64, 0.69)</td> </tr> <tr> <td>Тільки несприятливі події (\$)</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>75.35</td> <td>0.18 (3.73)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Схема 4R		Схема 9H		Співвідношення середніх витрат на одного пацієнта MITT (схеми 4R/9H) 95% ДІ ^a	Загальна вартість у канадських доларах	Середні витрати на пацієнта MITT ¹ у канадських доларах (стандартне відхилення - SD)	Загальна вартість у канадських доларах	Середні витрати на пацієнта MITT у канадських доларах (стандартне відхилення - SD)	Кількість пацієнтів (MITT)	422		407			Початкова оцінка						Візити (\$)	518 63.80	122.90 (0)	50 020.30	122.90 (0)	1.00	Аналіз крові (\$)	9 223.78	21.85 (0.64)	8 933.76	21.95 (0.14)	1.00	Візуалізаційні дослідження (\$)	11 072.20	26.23 (2.82)	10 622.70	26.10 (0)	1.00	Процедури	0	-	151.48	0.37 (7.51)		Мікробіологічні дослідження на виявлення ТБ (\$)	493.46	1.17 (12.53)	159.26	0.39 (5.25)	3.00	Спостереження під час лікування						Препарати (тільки INH або RIF - ціни GDF) (\$)	9 196.22	21.79 (9.21)	3335.31	8.19 (3.83)	2.66	Візити (\$)	101 255.21	239.94 (68.93)	191 811.17	471.28 (177.12)	0.51	Аналіз крові (\$)	617.33	1.46 (6.843)	343.84	0.84 (2.09)	1.74	Візуалізаційні дослідження (\$)	156.60	0.37 (3.09)	234.90	0.57 (4.63)	0.65	Інші мікробіологічні тести (\$)	21.950	0.05 (1.06)	26.74	0.07 (1.11)	0.71	Витрати на надання допомоги при небажаних подіях						Візити (\$)	0	-	68.25	0.16 (3.38)		Аналізи крові (\$)	0	-	7.10	0.02 (0.35)		Витрати загалом						Усі пацієнти/події (\$)	183 900.55	435.78 (76.51)	265 714.81	652.86 (179.94)	0.66 (0.64, 0.69)	За винятком небажаних подій (\$)	183 900.55	435.78 (76.51)	265 639.46	652.67 (180.04)	0.66 (0.64, 0.69)	Тільки несприятливі події (\$)	0	-	75.35	0.18 (3.73)	-	<p>ГРН вважає, що використання ресурсів залежатиме насамперед від програмних обставин, таких як ступінь інтеграції в первинну медичну допомогу та коригування, внесені для пристосування до нового режиму лікування.</p> <p>Якщо судити лише з точки зору вартості препаратів за цінами GDF, на які можуть претендувати багато країн з обмеженими ресурсами, схема 4R для дорослих коштуватиме приблизно в п'ять разів дорожче, ніж схема 9H, трохи дорожче, ніж схема 3HR (яку можуть надавати у вигляді недорогої комбінації фіксованих доз), та у два-три рази дешевше, ніж 3-місячна схема із застосуванням рифапентину та ізоніазиду щотижня (схема 3HP) або схема 1HP, відповідно.</p> <p>Крім витрат на ліки відповідно до GDF, ГРН вивчила дані, зібрані та проаналізовані координаторами досліджень схеми 4R на протипагу схеми 9H (див. таблиці зліва), щодо витрат системи охорони здоров'я на обидві схеми, порівнюючи клінічні активності, в тому числі візити, аналізи, візуалізаційні дослідження та лікування для людей, рандомізованих до груп із використанням схеми 4R або схеми 9H.</p> <p>У цих дослідженнях до популяції MITT було включено 6012 дорослих і 829 дітей. Параметри, використані в розрахунках (наприклад, вищий відсоток завершення режиму лікування за схемою 4R порівняно зі схемою 9H), відображали результати спостереження, отримані під час досліджень. Для кожного учасника дослідження кількість разів виконання кожного виду діяльності було помножено на вартість за одиницю (в канадських доларах (CAD)), а потім індивідуальні витрати були підсумовані для отримання загальної вартості на одного учасника. Джерелом витрат на лікарські препарати був каталог Глобального фонду лікарських препаратів. Інші витрати відображають витрати Монреальського інституту грудної клітки, Квебек, Канада.</p>
	Схема 4R		Схема 9H		Співвідношення середніх витрат на одного пацієнта MITT (схеми 4R/9H) 95% ДІ ^a																																																																																																																															
	Загальна вартість у канадських доларах	Середні витрати на пацієнта MITT ¹ у канадських доларах (стандартне відхилення - SD)	Загальна вартість у канадських доларах	Середні витрати на пацієнта MITT у канадських доларах (стандартне відхилення - SD)																																																																																																																																
Кількість пацієнтів (MITT)	422		407																																																																																																																																	
Початкова оцінка																																																																																																																																				
Візити (\$)	518 63.80	122.90 (0)	50 020.30	122.90 (0)	1.00																																																																																																																															
Аналіз крові (\$)	9 223.78	21.85 (0.64)	8 933.76	21.95 (0.14)	1.00																																																																																																																															
Візуалізаційні дослідження (\$)	11 072.20	26.23 (2.82)	10 622.70	26.10 (0)	1.00																																																																																																																															
Процедури	0	-	151.48	0.37 (7.51)																																																																																																																																
Мікробіологічні дослідження на виявлення ТБ (\$)	493.46	1.17 (12.53)	159.26	0.39 (5.25)	3.00																																																																																																																															
Спостереження під час лікування																																																																																																																																				
Препарати (тільки INH або RIF - ціни GDF) (\$)	9 196.22	21.79 (9.21)	3335.31	8.19 (3.83)	2.66																																																																																																																															
Візити (\$)	101 255.21	239.94 (68.93)	191 811.17	471.28 (177.12)	0.51																																																																																																																															
Аналіз крові (\$)	617.33	1.46 (6.843)	343.84	0.84 (2.09)	1.74																																																																																																																															
Візуалізаційні дослідження (\$)	156.60	0.37 (3.09)	234.90	0.57 (4.63)	0.65																																																																																																																															
Інші мікробіологічні тести (\$)	21.950	0.05 (1.06)	26.74	0.07 (1.11)	0.71																																																																																																																															
Витрати на надання допомоги при небажаних подіях																																																																																																																																				
Візити (\$)	0	-	68.25	0.16 (3.38)																																																																																																																																
Аналізи крові (\$)	0	-	7.10	0.02 (0.35)																																																																																																																																
Витрати загалом																																																																																																																																				
Усі пацієнти/події (\$)	183 900.55	435.78 (76.51)	265 714.81	652.86 (179.94)	0.66 (0.64, 0.69)																																																																																																																															
За винятком небажаних подій (\$)	183 900.55	435.78 (76.51)	265 639.46	652.67 (180.04)	0.66 (0.64, 0.69)																																																																																																																															
Тільки несприятливі події (\$)	0	-	75.35	0.18 (3.73)	-																																																																																																																															

¹ MITT - група пацієнтів з модифікованим наміром лікуватися

^a Довірчі інтервали розраховані за теоремою Філлера (66).

Розрахункові витрати з розбивкою за режимом лікування ЛТБІ для всіх дорослих на 3-й фазі, на всіх сайтах. (Джерелом інформації про вартість для всіх тестів та клінічних активностей є дані Ради з медичного страхування провінції Квебек (Régie de l'assurance maladie du Québec), Канада - отже, відносні витрати є більш інформативними, ніж абсолютні витрати або різниця у вартості)

	4R		9H		Співвідношення середніх витрат на одного пацієнта МІТТ (режим 4R/9H) 95% ДІ ^a
	Загальна вартість у канадських доларах	Середні витрати на пацієнта МІТТ ¹ у канадських доларах (стандартне відхилення - SD)	Загальна вартість у канадських доларах	Середні витрати на пацієнта МІТТ у канадських доларах (стандартне відхилення - SD)	
Кількість пацієнтів (МІТТ)	3 023	-	2 989	-	
Початкова оцінка					
Візити (\$)	616 692.00	204.0	609 756.00	204.0	1.00
Аналізи крові (\$)	96 867.75	32.04 (19.4)	94 966.93	31.8 (19.2)	1.01
Візуалізаційні дослідження (\$)	81 271.00	26.8 (9.7)	80 472.10	26.9 (6.8)	1.00
Мікробіологічні тести (\$)	42 142.20	13.9 (55.2)	40 488.72	13.5 (54.5)	1.03
Спостереження під час лікування					
Ліки (лише INH або RIF) (\$)	79 434.94	26.27 (9.98)	17 665.50	5.91 (3.05)	4.4
Візити (\$)	757 090.20	250.44 (106.42)	1 234 874.00	413.13 (231.20)	0.61
Аналізи крові (\$)	83 476.21	27.61 (23.37)	99 281.90	33.21 (37.09)	0.83
Візуалізаційні дослідження (\$)	3 884.35	1.28 (7.24)	4 332.6	1.44 (10.01)	0.89
Мікробіологічні тести на ТБ (\$)	722.54	0.23 (6.80)	1 625.41	0.54 (17.0)	0.43
Інші мікробіологічні тести (\$)	31.53	0.01 (0.40)	71.81	0.02 (0.82)	0.50
Процедури (\$)	472.40	0.15 (7.03)	201.74	0.06 (1.75)	2.50
Витрати на надання допомоги при небажаних подіях					
Візити (\$)	10 731.52	3.549 (29.81)	20 978.5	7.01 (39.19)	0.51
Аналізи крові (\$)	2 700.37	0.89 (9.38)	9 044.14	3.02 (19.63)	0.29
Візуалізаційні дослідження (\$)	312.30	0.10 (2.68)	2 776.80	0.92 (9.86)	0.11
Консультації спеціаліста (\$)	688.64	0.22 (6.12)	1 396.72	0.47 (11.22)	0.47
Мікробіологічні тести (\$)	21.95	0.007 (0.399)	113.04	0.037 (1.32)	0.19
Мікробіологічні тести на ТБ (\$)	0	-	15.68	0.005 (0.28)	
Процедури (\$)	0	-	2 232.75	0.746 (30.95)	
Дні госпіталізації (\$)	8264.40	2.73 (107.73)	35 812.40	11.98 (365.39)	0.23
Загальна вартість					
Усі пацієнти/події (\$)	1 784 804.30	590.41 (188.71)	2 256 106.74	754.82 (475.77)	0.78 (0.76, 0.80)
Крім небажаних подій (\$)	1 762 085.12	582.89 (148.28)	2 183 736.89	730.59 (264.28)	0.80 (0.79, 0.81)
Тільки несприятливі події (\$)	22 719.18	7.51 (128.97)	72 370.03	24.21 (407.63)	0.31 (0.11, 0.86)

^a Довірчі інтервали, розраховані за теоремою Філлера (65).

Зарплати медсестер та інших медичних працівників були взяті з тарифних сіток, а виплати лікарям - з таблиць відшкодування витрат у провінціях Канади. Враховуючи ці різні джерела даних, багато з яких були отримані з установ з високим рівнем забезпечення ресурсами, співвідношення середніх витрат при застосуванні схем 4R та 9H, а не абсолютні значення, можуть бути більш корисними для оцінки глобального впливу схеми 4R на використання ресурсів.

Загальне співвідношення середніх витрат при застосуванні схеми 4R порівняно зі схемою 9H становило 0,66 у дітей та 0,78 у дорослих, включених до популяцій мІТТ, які брали участь у 3-й фазі досліджень на всіх сайтах. Співвідношення витрат лише для лікування несприятливих подій у дорослих становило 0,31. Відвідування клініки та аналізи крові були основними чинниками, які визначали загальну вартість в обох групах.

ГРН зауважила, що хоча цей аналіз є інформативним, він стосується лише витрат, пов'язаних з проведенням випробувань у закладах, і що програмні реалії можуть суттєво змінити ці витрати. Наприклад, якщо візити можна було б поєднати з відвідуваннями інших медичних служб, тоді можна було б досягти значної економії коштів. Візити також можуть бути дешевшими в країнах з низьким рівнем забезпечення ресурсами, ніж у країнах з високим рівнем доходу. Тому ГРН проголосувала за змінний діапазон потреб у ресурсах у різних країнах, що варіюється від помірних витрат до помірної економії коштів. Тим не менш, ГРН зауважила, що вартість не слід вважати абсолютним бар'єром, якщо існують інші важливі переваги, які не можуть бути належним чином виражені в грошовому еквіваленті. Деякі витрати також можуть змінюватися з часом (наприклад, зниження вартості ліків).

Достовірність доказових даних про потреби в ресурсах		
Яка достовірність доказових даних про потреби в ресурсах (про витрати)?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Дуже низька <input checked="" type="radio"/> Низька <input type="radio"/> Помірна <input type="radio"/> Висока <input type="radio"/> Немає включених досліджень 	Див. вище	ГРН вважає, що, незважаючи на дослідження і дані про певні потреби в наявності ресурсів для схеми 4R, існує низька визначеність щодо того, наскільки широко ця інформація може бути застосована в місцях, де буде використовуватися схема.
Співвідношення «витрати-ефективність»		
Чи співвідношення «витрати/ефективність» інтервенцій свідчить на користь інтервенції чи на користь порівняння?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Свідчить на користь порівняння <input type="radio"/> Ймовірно свідчить на користь порівняння <input type="radio"/> Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння <input type="radio"/> Ймовірно свідчить на користь інтервенції <input type="radio"/> Свідчить а користь інтервенції <input type="radio"/> Варіюється <input checked="" type="radio"/> Немає включених досліджень 		ГРН погодилася з тим, що важливо провести повний аналіз співвідношення «витрати-ефективність» з більш тривалим горизонтом ефектів та з урахуванням різних груп населення та країн.
Забезпечення рівного доступу до послуг		
Який це матиме вплив на забезпечення рівного доступу до медичних послуг?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Зменшиться <input checked="" type="radio"/> Ймовірно зменшиться <input type="radio"/> Ймовірно не матиме впливу <input type="radio"/> Ймовірно збільшиться <input type="radio"/> Збільшиться <input type="radio"/> Варіюватиметься <input type="radio"/> Не знаю 	Немає включених досліджень	ГРН вважає, що ця схема, ймовірно, використовуватиметься без залучення додаткових ресурсів для її реалізації, а тому існує ризик того, що вища ціна схеми може зменшити доступ до лікування та інших медичних послуг для всіх людей, які залежать від тих самих ресурсів. Таким чином, існує ймовірність того, що рівень забезпечення рівного доступу до послуг може знизитися, і певні підгрупи отримають вигоду від схеми 4R за рахунок інших, яким ця схема відносно або абсолютно протипоказана, або у яких більш складно виключити активний ТБ, а тому їм, швидше за все, буде запропоновано інший варіант лікування.

		<p>Будь-яке підвищення забезпечення рівного доступу до послуг може також змінитися з часом, якщо зміниться політика щодо використання схеми 4R.</p> <p>З іншого боку, зменшення тривалості лікування може означати, що більше людей завершить лікування, а отже, захист буде більш повним, а забезпечення рівного доступу до медичних послуг для людей з груп ризику підвищиться.</p> <p>ГРН погодилася з тим, що впровадження схеми 4R має супроводжуватися мобілізацією відповідних ресурсів з самого початку, щоб уникнути дефіциту в різних конкуруючих потребах у сфері охорони здоров'я.</p>
Прийнятність		
Чи інтервенції є прийнятними для ключових зацікавлених сторін?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ні <input checked="" type="radio"/> Ймовірно ні <input type="radio"/> Ймовірно так <input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 		<p>ГРН вважає, що програми можуть неохоче використовувати схему 4R через побоювання зростання медикаментозної резистентності в умовах, коли скринінг на активну форму ТБ має низьку чутливість. Можливо, вони також не матимуть бажання знову вводити однократну дозу препаратів рифампіцину, щоб запобігти зловживанню антибіотиком широкого спектру дії. Вища ціна препаратів для схеми 4R може знизити їхню прийнятність порівняно з альтернативними методами лікування ЛТБІ.</p> <p>І навпаки, ГРН вважає, що коротка схема може бути більш прийнятною як для служб охорони здоров'я, так і для людей груп ризику, які не мають протипоказань. Схема 4R вже рекомендована ВООЗ для застосування в країнах з низьким рівнем захворюваності. Рифампіцин також включено до схеми 3HR, ще одного рекомендованого режиму лікування ЛТБІ у дітей та дорослих. Профіль безпеки рифампіцину дуже добре відомий і прийнятний, як препарат для лікування активної форми ТБ.</p>

Здійсненність		
Чи можливо реалізувати інтервенцію?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Ймовірно ні <input type="radio"/> Ймовірно так <input type="radio"/> Так <input checked="" type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 		<p>ГРН вважає, що найважливішою безпосередньою перешкодою для реалізації схеми 4R у багатьох країнах з високим тягарем ТБ ймовірно буде закупівля доступних, якісних, одноразових доз рифампіцину. У деяких країнах, які не використовують комбінації з фіксованими дозами для лікування ТБ, ця проблема може бути менш важливою або взагалі неактуальною. Очікується, що додаткові вимоги (наприклад, безпосереднє особисте спостереження за прийомом доз) впливатимуть на здійсненність і прийнятність.</p>

Резюме оціночних суджень

Проблема	Оціночне судження						
	Ні	Ймовірно ні	Ймовірно так	Так		Варіюється	Не знаю
Бажані ефекти	Несуттєві	Невеликі	Помірні	Великі		Варіюються	Не знаю
Небажані ефекти	Великі	Помірні	Невеликі	Несуттєві		Варіюються	Не знаю
Достовірність доказових даних	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
Цінність результатів	Значна невизначеність або варіативність	Ймовірно значна невизначеність або варіативність	Ймовірно, немає суттєвої невизначеності чи варіативності	Немає значної невизначеності чи варіативності			
Баланс ефектів	Свідчить на користь порівнянню	Ймовірно свідчить на користь порівняння	Ні на користь інтервенції, ні на користь порівняння	Ймовірно свідчить на користь інтервенцій	Свідчить на користь інтервенцій	Варіюється	Не знаю
Потреба в ресурсах	Високі затрати	Помірні затрати	Незначні витрати та економія коштів	Помірна економія коштів	Значна економія коштів	Варіюється	Не знаю
Достовірність доказових даних наявності необхідних ресурсів	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
Співвідношення «витрати-ефективність»	Свідчить на користь порівняння	Ймовірно свідчить на користь порівняння	Ні на користь інтервенції, ні на користь порівняння	Ймовірно свідчить на користь інтервенцій	Свідчить на користь інтервенцій	Варіюється	Немає включених досліджень
Забезпечення рівного доступу до послуг	Зменшується	Ймовірно зменшується	Ймовірно, ніякого впливу не буде	Ймовірно збільшується	Збільшується	Варіюється	Не знаю
Прийнятність	Ні	Можливо ні	Можливо так	Так		Варіюється	Не знаю
Здійсненність	Ні	Можливо ні	Можливо так	Так		Варіюється	Не знаю

Тип рекомендації

Інтервенцію настійно не рекомендують	Умовна рекомендація проти інтервенції	Умовна рекомендація щодо інтервенції чи порівняння	Умовна рекомендація щодо інтервенції	Інтервенцію настійно рекомендують
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Висновки

Рекомендація

4-місячну схему із застосуванням рифампіцину щоденно (4R) можна використовувати в якості профілактичного лікування людей з ризиком активної форми ТБ (Умовна рекомендація; помірна достовірність оцінок ефекту).

Обґрунтування

Формулюючи цю рекомендацію, ГРН враховувала, насамперед, дані рандомізованих контрольних досліджень (РКД) схеми 4R, які включали сайти з високим тягарем ТБ (62-65). Схема 4R вже була рекомендована ВООЗ для країн з низьким рівнем захворюваності на ТБ на момент оприлюднення результатів 3-ї фази випробувань у дітей та дорослих у 2018 році. У дев'яти країнах (Австралія, Бенін, Бразилія, Канада, Гана, Гвінея, Індонезія, Саудівська Аравія, Республіка Корея, Канада, Саудівська Аравія та Індонезія) були проведені відкриті РКД 2-ї фази (64) та 3-ї фази (62,63), в яких діти (віком 0-17 років) та дорослі (віком 18 років і старше) з ЛТБІ отримували лікування за схемами 4R або 9H. У дорослих різниця у частоті випадків підтвердженого ТБ між схемами 4R та 9H (4R мінус 9H) становила <0,01 випадків на 100 людино-років (95% довірчий інтервал [ДІ], -0,14; 0,16); різниця показників завершення лікування становила 15,1% (95% ДІ, 12,7; 17,4); різниця для випадків виникнення несприятливих подій 3-5 ступенів становила -1,1% (95% ДІ, -1,9; -0,4). У дітей різниця в показниках частоти випадків активного ТБ між схемами 4R і 9H становила -0,37 випадків на 100 людино-років (95% ДІ, -0,88; 0,14); різниця в показниках завершення лікування становила 13,4% (95% ДІ, 7,5; 19,3); різниця в показниках ризиків виникнення несприятливих подій, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу, що призвели до припинення лікування, становила -0,0 (95% ДІ, -0,1; 0,1).

Із 17 членів Групи з розробки настанов - 13 висловили свою думку щодо цієї схеми під час засідання групи, і всі вони підтримали умовну рекомендацію. ГРН вважає, що існує помірний рівень впевненості в тому, що схема 4R не поступається 9H, враховуючи також хороший профіль безпеки схеми 4R та її коротку тривалість, ГРН рекомендує використовувати цю схему в країнах з високим тягарем захворюваності на ТБ. ГРН вважає, що більшість людей оцінять коротку схему лікування, але висловила занепокоєння щодо відмінності в показниках прийнятності, невизначеності потреб у ресурсах та потенційного зниження забезпечення рівного доступу до послуг, що призвело до прийняття умовної рекомендації.

Міркування щодо підгруп

Взаємодія з іншими лікарськими засобами: рифампіцин індукує певні ферменти цитохрому Р-450 і тому може взаємодіяти з багатьма лікарськими засобами, які залежать від цього метаболічного шляху, прискорюючи їхню елімінацію. Окрім антиретровірусних препаратів (див. нижче), до них належать протисудомні засоби, антиаритмічні препарати, пероральні антикоагулянти, протигрибкові препарати, кортикостероїди, циклоспорин, фторхінолони та інші протимікробні препарати, пероральні цукрознижувальні засоби та трициклічні антидепресанти. Тому, можливо, слід уникати прийому цих лікарських засобів під час лікування за схемою 4R або відкоригувати їх дозування. Іноді взаємодія може призвести до підвищення або зниження концентрації самого рифампіцину.

ЛЖВ: доказові дані 3-ї фази дослідження, проаналізовані для цієї рекомендації, включали дорослих з ВІЛ (4% у кожній групі модифікованого наміру лікуватися), але не включали дітей (ВІЛ-інфекція не була критерієм виключення). Однак ГРН вважає, що цю рекомендацію можна застосовувати для дорослих і дітей з ВІЛ за умови дотримання застережень, які загалом застосовуються до людей, які приймають АРВ-препарати з рифампіцином. При одночасному застосуванні рифампіцину з препаратом Ефавіренц корекція дози не потрібна. Однак дозу долутегравіру необхідно збільшити до 50 мг двічі на день, за умови його застосування разом із рифампіцином (67) - доза, яка зазвичай добре переноситься та забезпечує еквівалентну ефективність у пригніченні вірусу та відновленні кількості клітин CD4 порівняно з препаратом Ефавіренц. Рифампіцин може знижувати концентрації інших противірусних препаратів: атазанавіру, дарунавіру, фосампренавіру, лопінавіру, саквінавіру та типранавіру. Не слід його застосовувати з саквінавіром/ритонавіром. Основною комбінацією препаратів, яка протипоказана, є застосування рифампіцину з інгібіторами протеази (ІП). Рішення про застосування схеми 4R для ЛЖВ, які приймають АРВ-препарати, потребує досвіду клінічного ведення випадків ВІЛ.

Інші групи населення: дослідження, проаналізовані для цієї рекомендації, показали, що схема 4R є безпечною для застосування у дітей (віком 0-17 років) для профілактики ТБ. Рифампіцин загалом вважається безпечним під час вагітності. У кандидатів на трансплантацію або лікування анти-ФНП (анти-інгібітори фактора некрозу пухлини) може бути особливо важливим швидке завершення лікування ЛТБІ, і тому лікування за схемою 4R може мати перевагу над більш тривалим курсом терапії. Для бездомних людей та ув'язнених, які звільняються з місць позбавлення волі, з огляду на обмежену можливість повторних контактів, схема 4R також може бути більш придатною, ніж більш тривалі схеми лікування. Окрім ЛЖВ, які приймають АРВ-препарати, інші групи населення, які можуть бути більш схильними до ризиків взаємодії між препаратами, включають жінок дітородного віку, які приймають пероральні або ін'єкційні контрацептиви (яким ймовірно доведеться розглянути застосування негормональних методів контролю народжуваності під час лікування за схемою 4R) та споживачів опіатів, які отримують ЗПТ метадоном. Слід уникати одночасного вживання алкоголю.

Міркування щодо реалізації

ГРН вважає, що схема 4R може бути запропонована особам, які відповідають критеріям надання лікування ЛТБІ, незалежно від країни з високим рівнем захворюваності на ТБ. Її слід розглядати не тільки як альтернативу схемі 9Н, як це було досліджено в розглянутих дослідженнях, але й в більш широкому контексті для людей, які потребують лікування ЛТБІ. Вибір схеми терапії зазвичай ґрунтується на врахуванні віку, штаму (чутливого до препарату чи ні), ризиків токсичності чи взаємодії препаратів, супутніх захворювань, доступності та уподобань пацієнтів. Конвертування результатів досліджень у програмні реалії буде мати вирішальне значення. Детальніші поради щодо рекомендованого лікування надаються у відповідних оперативних настановах ВООЗ.

Одним із головних питань, що викликає настороженість, яку висловлюють медичні працівники з приводу використання схеми 4R, є ризики ненавмисного введення препарату людям з активною формою ТБ. Цього слід уникати, оскільки це може призвести до хронічного стану захворювання та сприяти виникненню стійкості до лікарських засобів. Як і для будь-якого ПЛТ, необхідний надійний алгоритм для виключення активної форми захворювання.

З огляду на широке використання комбінацій рифампіцину з фіксованими дозами для лікування лікарсько-чутливого ТБ, однократні дози рифампіцину стали менш доступними для програм боротьби з ТБ. Якщо схему 4R будуть використовувати частіше, попит на таблетки рифампіцину в розсип зросте, і програми повинні будуть їх закуповувати. Слід використовувати поставки рифампіцину гарантованої якості. Надання можливості використовувати схему 4R в інших медичних центрах (наприклад, заклади первинної медичної допомоги, програми з ВІЛ) має супроводжуватися покроковими інструкціями щодо застосування даної схеми та гарантувати захист при використанні рифампіцину (наприклад, не допускати його використання як антибіотиків широкого спектру дії).

Рекомендована доза для схеми 4R становить 10 мг/кг/добу для дорослих і 15 мг/кг/добу (діапазон 10-20 мг) для дітей.

Не існує підкріплених даними рекомендацій щодо того, як слід поводитися при перериванні прийому рифампіцину протягом 4 місяців, тобто, чи добавляти пропущені дози в кінці, та після скількох пропущених доз слід починати застосування препарату заново.

У регіонах з високою фоновою стійкістю до рифампіцину, наприклад, у країнах Східної Європи, особливо важливо протестувати ймовірний штам інфекції вихідного випадку, щоби підвищити ймовірність ефективності лікування. Якщо є монорезистентність або інші протипоказання для застосування рифампіцину, то найімовірнішою альтернативою буде призначення монотерапії ізоніазидом протягом 6 або більше місяців. На жаль, у багатьох випадках стійкість до рифампіцину часто супроводжується стійкістю до ізоніазиду - туберкульоз із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ), що вимагає іншого підходу до профілактичного лікування (див. розділ 1.4 цієї настанови).

Моніторинг і оцінка

Система моніторингу та оцінки програмного лікування ЛТБІ застосовується для використання таких схем, як 4R. Рифампіцин загалом добре переноситься, а лікування ЛТБІ за схемою 4R продемонструвала хороший профіль безпеки при дослідженнях порівняно з більш поширеними схемами. Схема 4R раніше була рекомендована ВООЗ для застосування в країнах з низьким рівнем захворюваності.

Оскільки особи без активної форми захворювання, які отримують лікування ЛТБІ, ризики виникнення несприятливих подій під час лікування необхідно звести до мінімуму. Щодо осіб, які отримують лікування ЛТБІ, необхідно регулярно проводити моніторинг під час щомісячних візитів до медичних працівників, які повинні пояснювати їм перебіг захворювання та обґрунтування лікування, а також наголошувати на важливості його завершення. Пацієнтам, які отримують лікування, слід порекомендувати звертатися до лікаря в будь-який час, якщо вони помітять такі симптоми, як анорексія, нудота, блювання, дискомфорт у животі, постійна втома або слабкість, сеча темного кольору, бліді випорожнення або жовтяниця. Якщо за появи таких симптомів немає можливості звернутися до лікаря, пацієнт повинен негайно припинити лікування.

Хоча більшість реакцій є незначними та несерйозними, слід звернути особливу увагу на запобігання гепатотоксичності, спричиненої прийомом лікарських препаратів. Моніторинг необхідно зосередити на функції печінки. Немає жодних підстав для тестування функції печінки на початковому етапі у всіх осіб, які розпочинають лікування ЛТБІ, але, за можливості, таке тестування слід рекомендувати особам з такими факторами ризиків, як: захворювання печінки в анамнезі, регулярне вживання алкоголю, хронічні захворювання печінки, ВІЛ-інфекція, особам віком > 35 років, жінкам під час вагітності або в найближчий післяпологовий період (протягом 3 місяців після пологів). Для осіб з аномальними вихідними результатами тестів необхідно отримати клінічне судження, щоб оцінити, чи отримання користі від ПЛТ переважає ризики; пацієнти повинні проходити рутинне тестування під час наступних візитів. Слід також виконати відповідні лабораторні дослідження для пацієнтів, у яких під час лікування з'явилися симптоми (наприклад, тести на функцію печінки для пацієнтів із симптомами гепатотоксичності). Критерії, за якими слід припинити лікування рифампіцином - наприклад, підвищення рівня трансаміназ у 5 разів від верхньої межі норми або у 3 рази від норми плюс симптоми - необхідно адаптувати таким чином, щоб вони були більш практичними для застосування в польових умовах.

Моніторинг дотримання повного курсу лікування ЛТБІ та його завершення є важливими факторами, що визначають клінічну користь для людей та успіх програм. Чим меншою є тривалість схеми 4R, тим більша ймовірність завершення курсу лікування. Заходи, спрямовані на підвищення прихильності до лікування та його завершення, слід адаптувати до конкретних потреб груп ризику та місцевого контексту. Занепокоєння щодо прихильності пацієнтів до лікування не повинна бути бар'єром для використання профілактичного лікування. У настановах ВООЗ від 2017 року щодо лікування лікарсько-чутливого туберкульозу пропонується кілька заходів для підтримки прихильності до лікування пацієнтів з активною формою ТБ, які можуть бути застосовані і для лікування ЛТБІ. ВООЗ створила електронний застосунок для мобільних телефонів, щоб допомогти національним програмам у зборі критично важливих даних на шляху лікування ЛТБІ, як допоміжний засіб моніторингу та оцінки.

Було б корисно збирати інформацію про виникнення випадків активної форми ТБ у людей, які отримували лікування за схемою 4R або інший режим лікування ЛТБІ. Це можна зробити, запитуючи пацієнтів, які перебувають на лікуванні, про історію початку або завершення лікування ЛТБІ або про перехресні зв'язки між реєстрами (наприклад, між реєстрами ЛТБІ та реєстрами лікування ТБ або реєстрами смертності). Також було б корисно здійснювати моніторинг на предмет появи стійкості до лікарських препаратів стосовно людей, в яких розвинувся ТБ після лікування за схемою 4R, або людей, у яких виявлено активну форму ТБ під час лікування ЛТБІ.

Пріоритетні напрями дослідження

- Отримання більшої кількості доказових даних ефективності схеми 4R у групах населення, щодо яких не проводили дослідження, або щодо яких є обмежені дані: дорослі та діти з ВІЛ, які отримують АРТ; вагітні жінки.
- Порівняння показників безпеки та ефективності застосування лікарських засобів з даними під час майбутніх випробувань та інших досліджень, проведеними за інших умов та в інших групах населення
- Дослідження стійкості ефекту в різних країнах та формування стійкості до ліків при застосуванні різних режимів лікування ЛТБІ, в тому числі тих, що включають рифампіцин
- Дослідження щодо реалізації на рівні програм (прийнятність, здійсненність, забезпечення рівного доступу до послуг, використання ресурсів)
- Дослідження фармакокінетики рифампіцину з іншими лікарськими засобами у дорослих та дітей
- Аналіз ефективності затрат, використовуючи параметри як у країнах з високим, так і низьким рівнем забезпеченості ресурсами.

Запитання PICO № 7: Для людей різного віку, схильних до ризиків захворювання на ТБ, чи є 1-місячна схема із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щодня безпечною для профілактики захворювання на ТБ порівняно з іншими рекомендованими режимами ПЛТ?

Популяція:	У людей будь-якого віку, які перебувають у групі ризику активної форми туберкульозу
Інтервенція:	Схема із застосуванням рифапентину та ізоніазиду щодня протягом одного місяця (схема 1НР)
Порівняння:	Інша схема (тільки монотерапія ізоніазидом протягом 9 місяців [схема 9Н] для дослідження, які були визначені та переглянуті)
Основні результати:	Результати, оцінені ГРН як критичні або важливі: захворюваність на активну форму ТБ, смертність, несприятливі події, завершення лікування, поява стійкості до лікарських засобів.
Умови:	<p>Для цього питання PICO ГРН розглянула дані єдиного відомого опублікованого дослідження цієї схеми – BRIEF-TB/A5279 – дані рандомізованого, відкритого, контрольного дослідження 3-ї фази, в якому порівнювали ефективність та безпеку схеми 1НР, що передбачало прийом тільки ізоніазиду протягом 9 місяців (схема «9Н») у ЛЖВ, які проживають в районах з високим рівнем поширеності ТБ або мають ознаки ЛТБІ (68). Включення в дослідження обмежувалося учасниками віком ≥ 13 років, які не були вагітними або не годували грудьми. Основним критерієм оцінки дослідження був перший діагноз туберкульозу, або випадок смерті внаслідок ТБ чи з невідомої причини. Не меншу ефективність буде доведено, якщо верхня межа 95% довірчого інтервалу для міжгрупової різниці в кількості подій на 100 людино-років була меншою за 1,25. Приблизно у 80% учасників не було підтверджено ЛТБІ. Рівень загальної захворюваності на ТБ, який спостерігали під час дослідження, був нижчим, ніж очікувалося. Серед усіх учасників дослідження різниця в показниках захворюваності на ТБ (включаючи випадки смерті з будь-якої причини) між схемою 1НР та схемою 9Н (тобто 1НР мінус 9Н) становила -0,02 на 100 людино-років (95% довірчий інтервал [ДІ], -0,35; +0,30); відносний ризик (ВР) завершення курсу лікування за схемою 1НР у порівнянні зі схемою 9Н становив 1,04 (95% ДІ, 0,99; 1,10); ВР для несприятливих подій 3-5 ступеня становив 0,86 (95% ДІ, 0,58; 1,27); коефіцієнт ризиків смерті з будь-якої причини становив 0,75 на користь схеми 1НР (95% ДІ, 0,42; 1,31); ВР виникнення стійкості до ізоніазиду та рифампіцину становив, відповідно, 1,63 (95% ДІ, 0,17; 15,99) та 0,81 (95% ДІ, 0,06; 11,77). Таким чином, було продемонстровано загальну не меншу ефективність режиму лікування; так само було окремо продемонстровано не меншу ефективність режиму лікування для підгруп з підтвердженою ЛТБ-інфекцією, чоловіків і жінок, а також для тих, хто приймав або не приймав АРВ-препарати на початку дослідження. Кількість пацієнтів з рівнем CD4+ <250 клітин/куб.мм була невеликою, а також в цій групі схема 1НР не поступалася іншим схемам терапії та продемонструвала не меншу ефективність.</p> <p>Вибірка результатів із даних випробування для вирішення завдань, зазначених у PICO, були наступними (див. також зведену таблицю доказових даних за шкалою GRADE для запитання PICO № 7 у Додатку 3): Захворюваність на активну форму ТБ; Захворюваність на активну форму ТБ серед ПЛТ-наївних учасників на момент включення в дослідження; Захворюваність на активну форму ТБ серед учасників з позитивним результатом ТШП або IGRA-тесту на момент включення в дослідження; Захворюваність на ТБ, підтверджений результатами бактеріологічного дослідження; Час до встановлення діагнозу ТБ або смерті, пов'язаної з ТБ (з іншими смертями, що розглядаються як конкуруючі ризики); Захворюваність на активну форму ТБ або смерть з невідомої причини; Захворюваність на активну форму ТБ або смерть з невідомої причини; Захворюваність на активну форму ТБ або смерть від будь-якої причини; Час до настання смерті від будь-якої причини; Час до настання смерті від ТБ; Несприятливі події (нудота, блювання, висип, асоційована з прийомом ліків гарячка, підвищення рівня печінкових ферментів та периферична нейропатія 3 ступеня або вище); Серйозні несприятливі події; Завершення лікування; Завершення лікування серед учасників, які не отримували АРТ перед початком лікування; Виникнення медикаментозної стійкості до ізоніазиду серед учасників з підтвердженим ТБ та підтвердженим результатом ТМЧ; Виникнення медикаментозної стійкості до рифампіцину серед учасників з підтвердженим ТБ та підтвердженим результатом ТМЧ; Виникнення медикаментозної стійкості до етамбутолу серед учасників з підтвердженим ТБ та підтвердженим результатом ТМЧ; Виникнення медикаментозної стійкості до піразинаміду серед осіб з підтвердженим ТБ та підтвердженим результатом ТМЧ.</p>

Оцінювання

Проблема										
Чи є проблема пріоритетною?										
Оціночне судження	Доказові дані дослідження					Додаткові міркування				
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Ймовірно ні <input type="radio"/> Ймовірно так <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	<p>За оцінками, приблизно чверть населення світу має ЛТБІ, але в певних групах населення та регіонах з високим тягарем захворювання на ТБ цей показник може бути значно вищим. Лікування ЛТБІ може знизити ризики розвитку активної форми туберкульозу.</p>					<p>ГРН дійшла згоди, що завдяки наявним на сьогоднішній день інструментам, розширення масштабу лікування ЛТБІ в усьому світі матиме вирішальне значення для зниження глобальної захворюваності на ТБ до рівнів, передбачених Стратегією ВООЗ з ліквідації туберкульозу, та усунення глобальної проблеми у сфері громадського здоров'я, яку представляє собою ТБ. Важливу роль відіграватимуть більш безпечні та ефективні режими лікування ЛТБІ, які легше реалізувати.</p>				
Бажані ефекти										
Наскільки суттєвими є бажані очікувані ефекти?										
Оціночне судження	Доказові дані дослідження					Додаткові міркування				
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Несуттєві <input type="radio"/> Невеликі <input checked="" type="radio"/> Помірні <input type="radio"/> Значні <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	<p>Результати</p>	<p>К-сть учасників (досліджень) Подальші спостереження</p>	<p>Достовірність доказових даних (GRADE)</p>	<p>Відносний ефект (95% ДІ)</p>	<p>Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)</p>	<p>Члени ГРН дійшли згоди, що рівень бажаних ефектів від використання схеми 1НР як варіанту лікування ЛТБІ буде помірним, враховуючи помітне скорочення часу лікування, що має не меншу ефективність.</p> <p>Ефективність схеми 1НР, продемонстрована в дослідженні, свідчить про те, що її можна розглядати як альтернативу ПЛТ у країнах як низьким, так і високим рівнем забезпечення ресурсами, принаймні в групах населення з таким самим профілем, як і ті, що були включені в дослідження, тобто підлітки та дорослі з ВІЛ, які не були вагітними або не годували грудьми.</p> <p>Під час проведення дослідження порівнювали схеми 1НР та 9Н. Однак у багатьох країнах, де лікування ЛТБІ застосовується в широких масштабах, звичайним стандартом лікування буде схема 6Н (тобто на 3 місяці менше, ніж схема 9Н).</p>				
	<p>Захворюваність на активну форму туберкульозу оцінено за допомогою: доказових даних РКД (популяція mITT); даних смертності з невідомої причини або не пов'язаною з ТБ, цензуроване спостереження: в середньому 3 роки</p>	<p>2986 (1 РКД)</p>	<p>Низька^{a,b,c}</p>	<p>Рівень захворюваності Різниця на 100 людино-років 0,058 (-0.240 до 0.350)</p>	<p>Досліджувана популяція</p> <table border="1"> <tr> <td>Ризики застосування ізоніазиду щодня протягом дев'яти місяців</td> <td>Відмінності в показниках ризиків застосування рифапентину та ізоніазиду щодня протягом 1-го місяця</td> </tr> <tr> <td>17 на 1,000</td> <td>На 16 більше на 1,000 населення (від на 22 до на 11 менше)</td> </tr> </table>		Ризики застосування ізоніазиду щодня протягом дев'яти місяців	Відмінності в показниках ризиків застосування рифапентину та ізоніазиду щодня протягом 1-го місяця	17 на 1,000	На 16 більше на 1,000 населення (від на 22 до на 11 менше)
Ризики застосування ізоніазиду щодня протягом дев'яти місяців	Відмінності в показниках ризиків застосування рифапентину та ізоніазиду щодня протягом 1-го місяця									
17 на 1,000	На 16 більше на 1,000 населення (від на 22 до на 11 менше)									
	<p>Захворюваність на активну форму ТБ серед учасників, які раніше не отримували АРТ, на момент включення в дослідження оцінено за допомогою: доказових даних РКД (популяція mITT); даних смерті з невідомої причини або не пов'язаною з ТБ причини, цензуроване спостереження: у середньому 3 роки</p>	<p>1486 (1 РКД)</p>	<p>Низька^{a,b,c}</p>	<p>Рівень захворюваності Різниця на 100 Людино-років 0.07 (-0.37 до 0.51)</p>	<p>Досліджувана популяція</p> <table border="1"> <tr> <td>Ризики застосування ізоніазиду щодня протягом дев'яти місяців</td> <td>Відмінності в показниках ризиків застосування рифапентину та ізоніазиду щодня протягом 1-го місяця</td> </tr> <tr> <td>20 на 1,000</td> <td>На 19 менше на 1,000 населення (від на 28 до на 10 менше)</td> </tr> </table>	Ризики застосування ізоніазиду щодня протягом дев'яти місяців	Відмінності в показниках ризиків застосування рифапентину та ізоніазиду щодня протягом 1-го місяця	20 на 1,000	На 19 менше на 1,000 населення (від на 28 до на 10 менше)	
Ризики застосування ізоніазиду щодня протягом дев'яти місяців	Відмінності в показниках ризиків застосування рифапентину та ізоніазиду щодня протягом 1-го місяця									
20 на 1,000	На 19 менше на 1,000 населення (від на 28 до на 10 менше)									

mITT – група людей з модифікованим наміром лікуватися

<p>Захворюваність на активну форму ТБ серед учасників із позитивним результатом ТШП або IGRA-тесту на момент включення в дослідження, оцінено за допомогою: доказових даних РКД (популяція mITT); випадків смерті з невідомої чи не пов'язаної з ТБ причини, цензуроване спостереження у середньому 3 роки</p>	686 (1 РКД)	Низька достовірність ^{a,b,c}	Рівень захворюваності Різниця на 100 людино-років -0.069 (-0.830 до 0.690)	Досліджувана популяція		
				29 на 1,000	На 31 менше на 1,000 населення (менше від 52 до 9)	
	<p>Захворюваність на ТБ, підтверджена бактеріологічним дослідженням, оцінено за допомогою: доказових даних РКД (популяція mITT); випадків смерті з невідомої причини або не пов'язаної з ТБ причини, цензуроване спостереження: у середньому 3 роки</p>	2986 (1 РКД)	Низька достовірність ^{b,c,d}	Рівень захворюваності Різниця на 100 людино-років 0.08 (-0.15 до 0.31)	Досліджувана популяція	
					-- на --	-- на -- (-- до --)
	<p>Час до діагностики ТБ або настання смерті, пов'язаної з ТБ, з інших причин, які розглядаються як конкуруючий ризик, оцінено за допомогою: доказових даних РКД (популяція mITT); спостереження: у середньому 3 роки</p>	2986 (1 РКД)	Низька достовірність ^{c,e}	HR 1.10 (0.65 до 1.87) [Час до постановки діагнозу ТБ або смерті, пов'язаної з ТБ, при цьому інші випадки смерті розглядаються як конкуруючий ризик]	Низький рівень	
					17 на 1,000 ^f	На 2 більше на 1,000 населення (від на 6 менше до на 15 більше)
	<p>Захворюваність на активну форму ТБ або смерть з невідомої причини, оцінено за допомогою: доказових даних РКД (популяція mITT); спостереження: в середньому 3 роки^g</p>	2986 (1 РКД)	Низька достовірність ^{c,h}	Рівень захворюваності Різниця на 100 людино-років -0.023 (-0.350 до 0.300)	Досліджувана популяція	
22 на 1,000					На 23 менше на 1,000 населення (від на 30 менше до на 15 менше)	
<p>Захворюваність на активну форму ТБ або смерть з невідомої причини, оцінено за допомогою: доказових даних РКД; спостереження (популяція за протоколом): в середньому 3 роки</p>	2837 (1 РКД)	Низька достовірність ^{c,h}	Рівень захворюваності Різниця на 100 людино-років 0.021 (-0.300 до 0.340)	Досліджувана популяція		
				21 на 1,000	На 21 менше на 1,000 населення (від на 27 менше до на 14 менше)	
<p>Захворюваність на активну форму ТБ або смерть з будь-якої причини, оцінено за допомогою: доказових даних РКД; спостереження (популяція mITT): в середньому 3 роки</p>	2986 (1 РКД)	Низька достовірність ^{b,c}	Рівень захворюваності Різниця на 100 людино-років -0.13 (-0.52 до 0.27)	Досліджувана популяція		
				-- на --	-- на -- (-- до --)	
<p>Час до настання смерті з будь-якої причини, оцінено за допомогою: доказових даних РКД; спостереження: в середньому 3 роки</p>	2986 (1 РКД)	Низька достовірність ^{b,c,h}	HR 0.75 (0.42 до 1.31) [Час до настання смерті з будь-якої причини]	Низький рівень		
				19 на 1,000 ^{i,j}	На 5 менше на 1,000 населення (від на 11 менше до на 6 більше)	

Таким чином, це порівняння, швидше за все, свідчить на користь схеми 1НР, ніж якби в якості групи порівняння (компаратора) використовували схему 6Н, яка, будучи менш тривалою ніж схема 9Н, як очікується, викликати менше несприятливих подій, та її було б легше завершити, навіть незважаючи на суттєву різницю в тривалості - 1 місяць і 6 місяців. І навпаки, схема 9Н може бути ефективнішою, ніж 6Н, при профілактиці ТБ, і якщо це так, то схема 1НР продемонструвала би кращі результати, якби в дослідженні використовувався контроль 6Н. Тривалість лікування протягом 1 місяця також є суттєвим скороченням порівняно з мінімальною тривалістю терапії протягом 3 місяців для інших коротких режимів лікування ЛТБІ, затверджених наразі. Деякі члени ГРН зауважили, що прихильність до лікування, яку спостерігали під час дослідження, навряд чи може бути відтворено в програмних умовах у великих масштабах. Дизайн дослідження міг продемонструвати лише не меншу ефективність, тому відмінність від групи порівняння в польових умовах може не мати значущості для громадського здоров'я.

	Час до настання смерті внаслідок ТБ оцінено за допомогою: доказових даних РКД; спостереження: в середньому 3 роки	2986 (1 РКД)	Дуже низька достовірність ^{b,c,j}	HR 1.00 (0.20 до 4.93)	Досліджувана популяція	
					2 на 1,000	На 0 менше на 1,000 населення (від на 2 менше до на 8 більше)
	Песприятливі події (нудота, блювання, висип, пов'язана з прийомом ліків підвищена температура, підвищення рівня печінкових ферментів та периферична нейропатія 3 ступеня чи вище) оцінено за допомогою: доказових даних РКД	2986 (1 РКД)	Низька достовірність ^{b,c}	RR 0.86 (0.58 до 1.27)	Досліджувана популяція	
					35 на 1,000	На 5 менше на 1,000 населення (від на 15 менше до на 9 більше)
	Серйозні несприятливі події, оцінено за допомогою: доказових даних РКД спостереження: в середньому 3 роки	2986 (1 РКД)	Низька достовірність ^{b,c}	RR 0.79 (0.59 до 1.04)	Досліджувана популяція	
					72 на 1,000	На 15 менше на 1,000 населення (від на 30 менше до на 3 більше)
	Завершення лікування оцінено за допомогою: доказових даних РКД; спостереження: в середньому 3 роки	2986 (1 РКД)	Низька достовірність ^{b,c,k}	RR 1.04 (0.99 до 1.10)	Досліджувана популяція	
					895 на 1,000	На 36 більше на 1,000 населення (від на 9 менше до на 90 більше)
	Завершення лікування серед учасників, які не отримували АРТ на момент включення в дослідження, оцінено за допомогою: доказових даних РКД; спостереження: в середньому 3 роки	1483 (1 РКД)	Низька достовірність ^{b,c,k}	RR 1.05 (0.97 до 1.14)	Досліджувана популяція	
				883 на 1,000	На 44 більше на 1,000 населення (від на 26 менше до на 124 більше)	
Виникнення лікарської стійкості до ізоніазиду серед осіб з підтвердженим ТБ та ТМЧ, оцінено за допомогою: доказових даних РКД; спостереження: в середньому 3 роки	26 (1 РКД)	Дуже низька достовірність ^{b,c,l,m}	RR 1.63 (0.17 до 15.99)	Досліджувана популяція		
				83 на 1,000	На 52 більше на 1,000 населення (від на 69 менше до на 1,249 більше)	
Виникнення лікарської стійкості до рифампіцину серед пацієнтів із підтвердженим ТБ і результатом ТМЧ, оцінено за допомогою: доказових даних РКД; спостереження: у середньому 3 роки	27 (1 РКД)	Дуже низька достовірність ^{b,c,l,m}	RR 0.81 (0.06 до 11.77)	Досліджувана популяція		
				83 на 1,000	На 16 менше на 1,000 населення (від на 78 менше до на 898 більше)	
Виникнення лікарської стійкості до етамбутолу серед осіб з підтвердженим діагнозом ТБ та результатом ТМЧ	14 (1 РКД)	Дуже низька достовірність ^{b,c,l,m}	не піддається оцінці	Досліджувана популяція		
				143 на 1,000	На 143 менше на 1,000 населення (від на 143 менше до на 143 більше)	
Виникнення лікарської стійкості до піразинаміду серед пацієнтів із підтвердженим ТБ та результатом ТМЧ, оцінено за допомогою: доказових даних РКД; спостереження: в середньому 3 роки	12 (1 РКД)	Дуже низька достовірність ^{b,c,l,m}	не піддається оцінці	Досліджувана популяція		
				0 на 1,000	На 0 менше 0 на 1,000 населення (від на 0 менше до на 0 менше)	

- ^a У цьому аналізі використовують цензуровані дані про невідому причину смерті, що може спричинити похибку щодо різниці в показниках захворюваності, якщо деякі з цих випадків смерті були пов'язані з ТБ (залежне цензурування)
- ^b ГРН вирішила знизити рейтинг на один рівень через те, що дизайн відкритого дослідження міг призвести до похибки в оцінюванні ефективності. Якість не було знижено через опосередкованість доказових даних, але ГРН зазначила, що під час проведення дослідження порівнювали схему 1НР зі схемою 9Н, а, отже, не було охоплено всі інші порівняння в рамках PICO, особливо стосовно схеми 6Н, найпоширенішого стандарту лікування при ПЛТ. ГРН зазначила, що не можна було судити про неузгодженість результатів між дослідженнями, оскільки було проведено лише одне дослідження; бажано було б отримати результати з більшої кількості досліджень.
- ^c Дослідження проводилося лише за участю ЛЖВ, а не для всіх людей із ризиком активної форми ТБ.
- ^d Ймовірні діагнози ТБ та випадки смерті внаслідок ТБ, не підтверджених бактеріологічним дослідженням, цензуровані на момент події.
- ^e Коли зовнішні рецензенти сліпим методом визначали причину смерті як невідому чи не пов'язану з ТБ, в такому разі такі випадки розглядали як конкуруючий ризик, а не як кінцеву точку. Деякі з них могли бути пов'язані з ТБ, що могло спотворити оцінку.
- ^f Частка подій серед контрольних груп
- ^g Популяція, що відповідала протоколу, складалася з усіх учасників, які завершили лікування, або які померли, чи яким було поставлено діагноз ТБ під час отримання лікування.
- ^h Зовнішні рецензенти розглядали випадки смерті сліпим методом. Невідомі причини смерті були включені в якості кінцевої точки, але неправильна класифікація причини смерті може спотворити оцінку.
- ⁱ У групі, яка проходила лікування протягом одного місяця, мали місце 21 випадок смерті, три з яких були пов'язані з ТБ. У групі, яка проходила лікування протягом дев'яти місяців, було зареєстровано 28 випадків смерті, три з яких були пов'язані з ТБ.
- ^j Невелика кількість подій.
- ^k Оцінювання проводили на основі самозвітів учасників під час візитів до клініки.
- ^l Стійкість може бути не раптовою та походити від штаму інфекції.
- ^m Невелика вибірка пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим ТБ, які мали результати тесту на лікарську чутливість.

Орієнтовні відносні ризики для різних результатів у дослідженнях ПЛТ з використанням препаратів рифапентин та ізоніазид^a

	Інтервенція	Група порівняння	Кількість	Відносний ризик					
				Активний ТБ	Смертність	Будь-яка несприятлива подія	Гепатотоксичність	Лікарсько-стійкий ТБ	Завершення лікування
ЛЖВ віком ≥13 років	1НР	9Н	1 ^b	-0.13 (-0.52 to 0.27) ^c	0.75 (0.42 to 1.31)	0.79 (0.59 to 1.04) ^d	;	0.81 (0.06 to 11.77) ^e	1.04 (0.99 to 1.10)
Дорослі з ВІЛ	ЗНР	6Н or 9Н	2	0.73 (0.23–2.3)	0.75 (0.44–1.27)	0.63 (0.43–0.92)	0.26 (0.12–0.55)	2.00 (0.26–15.44)	1.25 (1.01–1.55)
	ЗНР	постійний прийом Н	1	1.50 (0.69–3.27)	1.06 (0.47–2.41)	0.20 (0.12–0.32)	0.05 (0.02–0.13)	1.00 (0.09–10.95)	1.59 (1.40–1.80)
Дорослі без ВІЛ	ЗНР	9Н	1	0.44 (0.18–1.07)	0.75 (0.47–1.19)	0.87 (0.73–1.04)	0.16 (0.10–0.27)	0.47 (0.04–5.18)	1.19 (1.16–1.22)
Діти та підлітки	ЗНР	9Н	1	0.13 (0.01–2.54)	0.18 (0.01–3.80)	0.88 (0.32–2.40)	;	;	1.09 (1.03–1.15)

1НР: схема із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щодня протягом 1-го місяця; ЗНР: 3-місячна схема із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щодня; 6Н: 6-місячна схема монотерапії ізоніазидом щодня; 9Н: 9-місячна схема монотерапії ізоніазидом щодня; Н: ізоніазид; ТБ: туберкульоз

a. Інформація про дослідження схеми ЗНР зі звіту ВООЗ, підготовленого Hamada та інш. (69).

b. (70)

c. Різниця в показниках рівня захворюваності / 100 людино-років між дослідженням і контролем

d. Серйозні несприятливі події.

e. Виникнення лікарської стійкості до рифампіцину серед осіб з підтвердженим ТБ та за результатом ТМЧ. ВР для виникнення стійкості до ізоніазиду становив 1,63 (0,17; 15,99). Доказові дані вважаються дуже низької якості, оскільки, окрім обмеження для ЛЖВ, стійкість може бути не випадковою і походити від інфекційного штаму та невеликої вибірки випадків бактеріологічно підтвердженого ТБ, які мали результати тесту на лікарську чутливість.

Небажані ефекти		
Наскільки істотними є небажані очікувані ефекти?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<input type="radio"/> Істотні <input checked="" type="radio"/> Помірні <input type="radio"/> Невеликі <input type="radio"/> Несуттєві <input type="radio"/> Значення варіюється <input type="radio"/> Не знаю	Див. таблицю вище	<p>Пацієнти загалом добре переносили рифапентин, і його застосування може бути менш проблематичним, ніж рифампіцину, у разі одночасного прийому таких препаратів, як долутегравір. Схема 1НР продемонструвала хороший профіль безпеки в цьому дослідженні. 3-місячна схема із застосуванням ізоніазиду та рифапентину щодня рекомендується ВООЗ для впровадження як для країн з низьким, так і з високим рівнем захворюваності на ТБ. Однак, враховуючи обмежений досвід застосування схеми 1НР (1 дослідження однієї групи), члени ГРН висловили певну невизначеність і погодилися, що небажані ефекти будуть помірними в більшості країн. Серед питань, що викликали занепокоєння, були наступні:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Безперервне застосування ізоніазиду в країнах з високим рівнем передачі ТБ серед ЛЖВ може мати більш тривалий профілактичний ефект, ніж короткі схеми лікування. У нещодавно діагностованих ЛЖВ з тяжким імунodefіцитом (особливо з рівнем CD4 <100 клітин/куб. мм) відновлення кількості CD4 до рівня >250 клітин/куб. мм може зайняти більше одного місяця. Порівняно з тривалими режимами ПЛТ, більш імовірно, що лікування за схемою 1НР завершиться до того, як імунний статус відновиться настільки, щоб захистити пацієнта від прогресування хвороби. І навпаки, кількість CD4 може швидко знизитися, якщо лікування не дає результатів, і це може бути не виявлено протягом декількох тижнів. Прогнозоване зменшення використання показників CD4 під час діагностики або моніторингу ВІЛ-інфекції може призвести до того, що такі ситуації можуть бути пропущені.

		<p>Хоча дослідження 1НР не виявило відмінностей між схемою 1НР та схемою 9Н з точки зору їхньої тривалості, важливо зазначити, що лише 2% учасників дослідження мали рівень CD4<100 на куб. мм на початковому етапі.</p> <ul style="list-style-type: none">— Використання рифапентину плюс ізоніазид за наявності активної форми ТБ або для лікування інших бактеріальних інфекцій може сприяти поширенню стійкості до рифаміцину.— Слід уникати одночасного вживання алкоголю. Жінкам, які приймають пероральні або ін'єкційні контрацептиви, слід враховувати можливість взаємодії між препаратами перед їх використанням. Може виникнути взаємодія між рифапентином та метадоном, що може бути більш актуальним у країнах, де епідемія ВІЛ-інфекції сконцентрована серед споживачів опіатів. Взаємодія з ефавіренцом та долутегравіром може викликати занепокоєння. Необхідно більше даних для того, щоб зробити висновок про те, чи потрібна корекція дози при застосуванні долутегравіру зі схемою ЗНР. Навіть така коротка тривалість застосування рифапентину плюс ізоніазид (НР), яка становила 3 місяці, асоціювалося з більшим рецидивом вірусного навантаження у людей, які приймали долутегравір, через кілька місяців після припинення режиму лікування ЛТБІ, хоча на сьогоднішній день це спостерігалось лише під час проведення двох досліджень.
--	--	---

Достовірність доказових даних		
Яка загальна достовірність доказових даних ефектів?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Дуже низька <input checked="" type="radio"/> Низька <input type="radio"/> Помірна <input type="radio"/> Висока <input type="radio"/> Немає включених досліджень 	<p>Достовірність оцінки ефекту (якість доказів) була НИЗЬКОЮ для чотирьох результатів, які були визнані ГРН КРИТИЧНИМИ: захворюваність на активну форму ТБ (включаючи смерть від будь-якої причини), завершення лікування, несприятливі події 3-го ступеня або вище та смертність. Причин, через які жоден результат не вважався таким, що має високий ступінь достовірності, було декілька: можлива наявність опосередкованості даних (дослідження обмежене ЛЖВ; ЛТБІ не було підтверджено приблизно у 80% учасників, а групою порівняння була схема 9Н, а не схема 6Н, яка ширше використовується при лікуванні); а також інші ризики систематичної помилки, пов'язані з проведенням дослідження однієї досліджуваної групи. Іншими причинами подальшого зниження якості доказових даних щодо певних результатів були: можлива неправильна класифікація, коли в якості критеріїв кінцевого результату (кінцевої точки) включаються випадки смерті від усіх причин, і неточність через дуже малу кількість випадків смерті внаслідок ТБ (НИЗЬКА ЯКІСТЬ; КРИТИЧНИЙ результат), а також виникнення лікарської стійкості (ДУЖЕ НИЗЬКА ЯКІСТЬ; КРИТИЧНИЙ результат), причому для останнього результату додається ще й те, що стійкість могла бути притаманна збуднику інфекції та не залежала від отриманого лікування ЛТБІ (опосередкованість доказових даних).</p>	<p>ГРН дійшла висновку, що загальна достовірність доказових даних є НИЗЬКОЮ. Неможливо судити про узгодженість результатів між дослідженнями, оскільки було проведено лише одне дослідження; навіть якби дослідження проводилося за участю кількох країн, ГРН вважала, що за можливості відтворення результатів іншими дослідженнями, довіра до оцінок підвищиться.</p>
Цінність результатів		
Чи існує значна невизначеність або варіативність у тому, наскільки люди оцінують основні результати?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Значна невизначеність або варіативність <input checked="" type="radio"/> Ймовірно значна невизначеність або варіативність <input type="radio"/> Ймовірно немає значної невизначеності чи варіативності <input type="radio"/> Немає значної невизначеності чи варіативності 	<p>Дослідження не включало групу, яка не отримувала лікування. Очікується, що переваги в групі з позитивним результатом ТШП або ТГВІ-тесту - 337 учасників у групі зі схемою 1НР і 349 учасників у групі зі схемою 9Н - поширюватимуться й на інших осіб з групи ризику (у цій групі, а також в загальній популяції мІТТ було продемонстровано не меншу ефективність схеми інтервенцій).</p>	<p>ГРН вважає, що коротка тривалість режиму лікування була б бажаною для більшості людей, але залишається значна невизначеність щодо того, як найкраще використовувати цю схему. Досі невідомо, наскільки ефективною є схема лікування для людей без ВІЛ-інфекції.</p> <p>Можуть існувати відмінності в довгостроковій ефективності короткотривалого лікування ЛТБІ у ЛЖВ з тяжким імунodefіцитом або в країнах з високим рівнем передачі ТБ серед ЛЖВ. У цьому відношенні важливими є обсерваційні дослідження для оцінки довгострокової ефективності.</p> <p>Проблемою може бути тягар прийому таблеток.</p>

Баланс ефектів		
Чи баланс між бажаними та небажаними ефектами свідчить на користь інтервенції чи порівняння?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Свідчить на користь порівняння <input type="radio"/> Ймовірно свідчить на користь порівняння <input type="radio"/> Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння <input checked="" type="radio"/> Ймовірно свідчить на користь інтервенції <input type="radio"/> Свідчить на користь інтервенції <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 		<p>ГРН вважає, що загалом перевагу надаватимуть інтервенціям в багатьох країнах, незалежно від тягаря/ресурсів. Коротка тривалість лікування ЛТБІ, ймовірно, зменшить появу лікарської стійкості та несприятливих подій.</p> <p>Було висловлено занепокоєння щодо невизначеності ефекту у людей, які не брали участь у дослідженні, таких як люди без ВІЛ, жінки, які приймають контрацептивні препарати, та діти. Додаткова доза рифапентину для осіб віком до 13 років досі невідома. Також поки що незрозуміло, чи потрібно змінювати дозу долутегравіру при застосуванні схеми 1НР.</p>
Потреба в ресурсах		
Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Великі витрати <input type="radio"/> Помірні витрати <input type="radio"/> Незначні витрати та економія коштів <input type="radio"/> Помірна економія коштів <input type="radio"/> Велика економія коштів <input checked="" type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	<p>У дослідженні BRIEF TB (A5279) пацієнти в групі лікування за схемою 1НР протягом 4 тижнів отримували рифапентин щоденно (у дозі 300 мг на добу при вазі <35 кг, 450 мг на добу при вазі від 35 до 45 кг і 600 мг при вазі >45 кг) плюс ізоніазид 300 мг на добу (68). Весь курс лікування проводили самостійно. Відповідно до Глобального фонду з лікарських засобів (GDF) поточна вартість 28 доз по 300 мг ізоніазиду (H) і по 600 мг рифапентину (P) становить 70 доларів США. Для порівняння, схема 3НР коштує близько 46 доларів США (для дорослого вагою >50 кг), схема 9H - 5 доларів США (для дорослого вагою >50 кг), схема 4R - 24 долари США (для дорослого вагою >50 кг), а схема 3HR - від 10 доларів США для дитини (вагою 12-15 кг) до 13 доларів США для дорослого (вагою >50 кг) [станом на серпень 2019 року].</p>	<p>ГРН вважає, що використання ресурсів буде варіюватися залежно, в першу чергу, від програмних обставин, таких як ступінь інтеграції з первинною медичною допомогою та від коригувань, внесених для пристосування до нового режиму лікування. Важливо співставити вищу вартість ліків, необхідних для схеми 1НР, з перевагами короткої схеми, яка з більшою ймовірністю буде завершена відповідно до призначення, що вимагає менше зусиль з боку пацієнта та надання медичних послуг, пов'язаних з численними відвідуваннями. Зменшення кількості візитів, ймовірно, є найбільшим елементом економії коштів як в країнах з низьким, так і високим рівнем забезпечення ресурсами. Поєднання візитів з іншими відвідуваннями (напр., відвідування медичного закладу для лікування ВІЛ) може заощадити кошти, але такий підхід можна було б також застосувати для схем, відмінних від 1НР.</p>

		<p>Інші важливі міркування в майбутньому щодо ресурсів стосуватимуться доступності рифапентину на місцевому рівні та розробки недорогих комбінацій застосування ізоніазиду та рифапентину з фіксованим дозуванням (НР).</p> <p>Подібно до інших стратегій, спрямованих на виявлення людей з груп ризику та їхнього лікування від ЛТБІ, виконавцю необхідно буде виділити відповідні ресурси не лише для постачання ліків, але й для пошуку осіб, які відповідають критеріям прийнятності для лікування, з метою здійснення їх тестування та подальшого спостереження за ними.</p>
Достовірність доказових даних щодо наявності необхідних ресурсів		
Який ступінь достовірності доказових даних щодо потреби в ресурсах (витратах)?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Дуже низький <input type="radio"/> Низький <input type="radio"/> Помірний <input type="radio"/> Високий <input checked="" type="radio"/> Немає включених досліджень 		ГРН вважає, що з огляду на новизну схеми 1НР та відсутність даних про її програмне використання, залишається багато невизначеностей щодо необхідних ресурсів.
Співвідношення «витрати-ефективність»		
Співвідношення «витрати-ефективність» інтервенції свідчить на користь інтервенції чи порівняння?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Свідчить на користь порівняння <input type="radio"/> Ймовірно свідчить на користь порівняння <input type="radio"/> Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння <input type="radio"/> Ймовірно свідчить на користь інтервенції <input type="radio"/> Свідчить на користь інтервенції <input type="radio"/> Варіюється <input checked="" type="radio"/> Немає включених досліджень 		ГРН погодилася щодо важливості проведення повного аналізу ефективності витрат із більш тривалим горизонтом впливу та з урахуванням різних популяцій та країн.

Забезпечення рівного доступу до послуг		
Який це матиме вплив на забезпечення рівного доступу до медичних послуг?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Зменшиться <input type="radio"/> Ймовірно зменшиться <input type="radio"/> Ймовірно не впливатиме <input type="radio"/> Ймовірно збільшиться <input type="radio"/> Збільшиться <input checked="" type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	Немає конкретних досліджень або доказових даних	<p>ГРН вважає, що дана схема, ймовірно, буде запроваджена без попереднього забезпечення додатковими ресурсами, а отже, існує ризик того, що її вища ціна може зменшити доступ до лікування та інших медичних послуг для всіх людей, які залежать від тих самих ресурсів. Враховуючи те, що питання прийнятності схеми все ще потребує уточнення, вплив на забезпечення рівного доступу, ймовірно, буде різним. ГРН погодилася з тим, що запровадження схеми 1НР має супроводжуватися мобілізацією відповідних ресурсів з самого початку для уникнення дефіциту різних конкуруючих потреб у сфері охорони здоров'я.</p> <p>З іншого боку, зменшення тривалості лікування може означати, що більше людей зможуть завершити курс лікування, а отже, при застосуванні у широких масштабах посилюється загальний захист людей з груп ризику, і таким чином принесене більше користі населенню та підвищить рівень забезпечення рівного доступу до послуг.</p>
Прийнятність		
Чи є інтервенції прийнятними для ключових зацікавлених сторін?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Ймовірно ні <input checked="" type="radio"/> Ймовірно так <input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Залежно від ситуації <input type="radio"/> Не знаю 	Немає конкретних досліджень	<p>ГРН вважає, що короткий режим лікування буде більш прийнятним як для людей з груп ризику, так і для служб охорони здоров'я.</p> <p>Рифапентин зараз використовується в усьому світі, а знання про його профіль безпеки та взаємодію з іншими лікарськими засобами добре описані та покращуються. Останні дані про те, що дозу долутегравіру ймовірно не потрібно змінювати при застосуванні зі схемою ЗНР, є перевагою порівняно з іншими рифаміцинами. Однак це не було</p>

		<p>підтверджено при застосуванні доз рифапентину щоденно, як при схемі 1НР.</p> <p>Вища ціна на препарати схеми 1НР може знизити їхню прийнятність порівняно з альтернативними методами лікування ЛТБІ.</p> <p>Тягар прийому таблеток є значним (3-5 таблеток на день), і поява на ринку комбінованих таблеток з фіксованою дозою, яка очікується в найближчому майбутньому, має покращити прийнятність, особливо якщо ціна таблеток буде доступнішою.</p>
Здійсненність		
Чи можливо реалізувати інтервенцію?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Ймовірно ні <input checked="" type="radio"/> Ймовірно так <input type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	Немає конкретних досліджень	<p>У світлі успішного досвіду застосування схеми ЗНР у багатьох країнах протягом останніх років, ГРН вважає, що реалізація схеми 1НР може бути цілком здійсненою для служб охорони здоров'я та людей, які її приймають. Обидва препарати доступні в каталозі Глобального фонду з лікарських засобів.</p> <p>Тривалість лікування за схемою 1НР значно коротша, ніж за інших режимів лікування ЛТБІ, які застосовуються наразі, і тому очікується, що рівень її реалізації буде кращим. Якщо схему 1НР застосовуватимуть без вимоги безпосереднього особистого спостереження, це надасть більше можливостей для її здійснення.</p> <p>Доступ до рифапентину може залишатися обмеженим у деяких країнах, де препарат не зареєстрований або не доступний через інші механізми. Якщо вартість складових ліків залишатиметься високою, це вплине на здійсненність програми в багатьох частинах світу, які найбільше потребують цих препаратів. Проте, ГРН не вважала це нездоланною перешкодою та звернула увагу на значне зниження цін на ліки від туберкульозу в минулому, що значно покращило доступ до них.</p>

Резюме оціночних суджень

Проблема	Оціночне судження						
	Ні	Ймовірно ні	Ймовірно так	Так		Варіюється	Не знаю
Рівень бажаних ефектів	Тривіальний	Невеликий	Помірний	Високий		Варіюється	Не знаю
Рівень небажаних ефектів	Високий	Помірний	Невеликий	Тривіальний		Варіюється	Не знаю
Рівень достовірності доказових даних	Дуже низький	Низький	Помірний	Високий			Немає включених досліджень
Цінність результатів	Значна невизначеність або варіативність	Ймовірно значна невизначеність або варіативність	Ймовірно немає значної невизначеності чи варіативності	Немає значної невизначеності чи варіативності			
Баланс ефектів	Свідчить на користь порівняння	Ймовірно свідчить на користь порівняння	Свідчить ні на користь інтервенції, ані на користь порівняння	Ймовірно свідчить на користь інтервенції	Свідчить на користь інтервенції	Варіюється	Не знаю
Потреба в ресурсах	Великі затрати	Помірні затрати	Незначні затрати та економія коштів	Помірна економія коштів	Велика економія коштів	Варіюється	Не знаю
Рівень достовірності доказових даних щодо необхідних ресурсів	Дуже низький	Низький	Помірний	Високий			Немає включених досліджень
Співвідношення «витрати-ефективність»	Свідчить на користь порівняння	Ймовірно свідчить на користь порівняння	Свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння	Ймовірно свідчить на користь інтервенції	Свідчить на користь інтервенції	Варіюється	Немає включених досліджень
Забезпечення рівного доступу до послуг	Зменшується	Ймовірно зменшується	Ймовірно не матиме впливу	Ймовірно збільшується	Збільшується	Варіюється	Не знаю
Прийнятність	Ні	Ймовірно ні	Ймовірно так	Так		Варіюється	Не знаю
Здійсненність	Ні	Ймовірно ні	Ймовірно так	Так		Варіюється	Не знаю

Тип рекомендації

Настійно не рекомендується інтервенція	Умовна рекомендація проти інтервенції	Умовна рекомендація щодо інтервенції або порівняння	Умовна рекомендація щодо інтервенції	Настійно рекомендується інтервенція
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Рекомендація

Схема із застосуванням рифапентину та ізоніазиду щодня протягом одного місяця, може бути використана в якості профілактичного лікування у людей з ризиком розвитку активної форми ТБ (*Умовна рекомендація; низька достовірність оцінки ефекту*)

Обґрунтування

Формулюючи цю рекомендацію, ГРН враховувала насамперед дані єдиного відомого опублікованого дослідження цієї схеми - BRIEF-TB/A5279 - рандомізованого, відкритого, контрольного дослідження 3-ї фази не меншої ефективності, при якому ефективність і безпеку схеми 1НР порівнювали з монотерапією ізоніазидом протягом 9 місяців (схема «9Н») у ЛЖВ, які проживали в регіонах з високим рівнем поширеності ТБ, або мали докази ЛТБІ (68). Дослідження обмежувалося включенням осіб віком ≥ 13 років, які не були вагітними або не годували грудьми. Серед усіх учасників дослідження різниця в показниках частоти захворювання на ТБ (в т.ч. випадки смерті з будь-якої причини) між 1НР та 9Н (тобто 1НР мінус 9Н) становила -0,02 на 100 людино-років (95% довірчий інтервал [ДІ], -0,35; +0,30); відносний ризик (ВР) завершення лікування в групі 1НР порівняно з групою 9Н становив 1,04 (95% ДІ, 0,99; 1,10); ВР для несприятливих подій 3-5 ступеня становив 0,86 (95% ДІ, 0,58; 1,27); коефіцієнт ризиків смерті з будь-якої причини становив 0,75 на користь 1НР (95% ДІ, 0,42; 1,31); ВР виникнення стійкості до ізоніазиду та рифампіцину становив, відповідно, 1,63 (95% ДІ, 0,17; 15,99) та 0,81 (95% ДІ, 0,06; 11,77). Таким чином, було продемонстровано загальну не меншу ефективність у популяції мІТТ, як це визначено протоколом дослідження; так само не менша ефективність була продемонстрована окремо для підгруп з підтвердженою ЛТБІ, чоловіків і жінок, а також для тих, хто приймав або не приймав АРВ-препарати на початку дослідження. Кількість пацієнтів з рівнем CD4+ <250 клітин/куб.мм була невеликою, і в цій групі схема 1НР не поступалася, а ні продемонструвала не меншу ефективність. Під час обговорення, показник використання ресурсів визначали на основі вартості ліків, включених до каталогу Глобального фонду лікарських засобів, необхідних для завершення курсу лікування за схемою 1НР. Пряме чи непряме порівняння безпеки та ефективності схем 1НР та 3НР провести не вдалося, хоча ефекти у групі ЛЖВ були співставними (див. другу таблицю вище в розділі «Бажані ефекти»).

Із 17 членів ГРН - 11 висловили свою думку щодо цієї схеми під час засідання ГРН, і всі висловилися за умовну рекомендацію з урахуванням певних застережень, особливо при застосуванні схеми для людей без ВІЛ або ЛЖВ з низькою кількістю клітин CD4. ГРН дійшла висновку, що існує низька впевненість у тому, що схема 1НР не поступатиметься схемі 9Н при застосуванні в програмних умовах у різних групах ризику. Беручи до уваги хороший профіль безпеки схеми 1НР та її значно меншу тривалість порівняно з іншими затвердженими режимами лікування ТБ/ЛТБІ, ГРН рекомендувала використовувати цю схему також у регіонах з високим тягарем ТБ. ГРН вважає, що більшість людей оцінять коротку тривалість лікування, що реалізацію цієї схеми можна здійснити, проте члени Групи висловили занепокоєння щодо невизначеності потреб у ресурсах і потенціалу зниження рівня забезпечення рівного доступу до послуг, що призвело до прийняття умовної рекомендації.

Міркування щодо підгруп

ЛЖВ: Доказові дані, на яких ґрунтується нова рекомендація, стосуються насамперед ЛЖВ віком ≥ 13 років, які не були вагітними або не годували грудьми. Таким чином, ГРН вважає, що саме в цій групі населення існує найбільша впевненість у тому, що схема 1НР дасть переваги, які спостерігалися при дослідженні. Однак, враховуючи обмежений досвід застосування схеми 1НР (одне дослідження однієї групи), члени ГРН висловили невпевненість щодо оптимального застосування навіть серед ЛЖВ.

Взаємодія з ефавіренцом та долутеґравіром може викликати занепокоєння. Незважаючи на результати недавнього дослідження, які свідчать про незначну кількість клінічно значущих взаємодій між долутеґравіром та препаратами за схемою ЗНР, існує необхідність отримання додаткових даних для того, щоб зробити висновок про необхідність коригування дози. Навіть така коротка тривалість курсу лікування, як 3-місячна схема із застосуванням рифапентину щотижня, асоціюється зі збільшенням відскоку вірусного навантаження у людей, які отримують долутеґравір, через кілька місяців після припинення режиму лікування ЛТБІ, хоча на сьогоднішній день це спостерігалось лише у двох країнах.

Безперервне застосування ізоніазиду в країнах з високим рівнем передачі ТБ серед ЛЖВ може мати триваліший профілактичний ефект, ніж короткі схеми лікування. Хоча дослідження BRIEF-TB не виявило відмінностей у тривалості профілактичного ефекту між схемами 1НР та 9Н, важливо зазначити, що лише 2% учасників дослідження мали рівень $CD4 < 100$ /куб.мм на початковому етапі. Якщо порівнювати з тривалими режимами ПЛТ, то існує більша ймовірність того, що лікування за схемою 1НР буде завершено до того, як імунний статус достатньо відновиться або буде діагностовано невдачу лікування (68). У недавно діагностованих ЛЖВ з тяжким імунодефіцитом (особливо якщо кількість $CD4$ становить < 100 клітин/куб.мм) відновлення кількості $CD4$ до рівня > 250 клітин/куб.мм може зайняти більше місяця, ніж потрібно для 1НР. І навпаки, при невдачі лікування кількість $CD4$ може швидко знизитися; це може бути не виявлено протягом декількох тижнів.

Інфікування ЛТБІ було підтверджено лише трохи більше ніж у 20% учасників дослідження. Проте, дослідження показало не меншу ефективність схеми 1НР порівняно зі схемою 9Н - як визначено протоколом дослідження - як в популяції мІТТ, так і в субпопуляції, в якій інфікування ЛТБІ було підтверджено за допомогою тестів. ТШП або ТГВІ можуть виявити ЛЖВ, які отримують найбільшу користь від ПЛТ, але тестування не повинно бути бар'єром для початку лікування ЛТБІ.

Люди, не інфіковані ВІЛ: ГРН погодилася з тим, що екстраполяція результатів ефективності та безпеки препаратів для ЛЖВ при дослідженні схеми 1НР на всі інші групи населення, які можуть відповідати критеріям надання лікування ЛТБІ, є прийнятною з огляду на умовний характер рекомендації, навіть якщо наразі доказові дані стосуються виключно ЛЖВ, які було отримано під час проведення одного дослідження. Приймаючи це рішення, ГРН враховувала знання, набуті в результаті застосування схеми ЗНР для людей без ВІЛ, які не свідчать про те, що ефективність лікування буде відрізнятися між ВІЛ-позитивними та ВІЛ-негативними особами, або що з'являться нові реакції, невідомі до цього часу. Серед людей, не інфікованих ВІЛ, ГРН виділила період грудного віку, раннього дитинства та вагітність як ключові ситуації, де невизначеність є особливо актуальною.

Особи віком < 13 років: екстраполяція на дітей віком від 2 до 12 років може бути обґрунтованою, якщо немає інших варіантів, хоча оптимальна добова доза рифапентину для цієї вікової групи невідома. Дані щодо ефективності та безпеки застосування рифапентину для дітей віком < 2 років відсутні або є дуже обмеженими. Це положення необхідно переглянути, як тільки найближчим часом стануть доступними результати досліджень фармакокінетики та безпеки застосованих препаратів серед дітей різного віку.

Вагітність: дані щодо ефективності та безпеки застосування рифапентину у період вагітності є обмеженими, тому при застосуванні схеми 1НР у період вагітності краще зачекати на отримання додаткових даних щодо ефективності цієї схеми в цій підгрупі. Під час проведення дослідження щодо застосування схеми ЗНР серед 112 вагітних жінок частота спонтанних абортів та вроджених вад розвитку була подібною до тієї, яку спостерігали в межах загальної популяції США.

Інші популяції та взаємодії лікарських засобів: для кандидатів на трансплантацію або при лікуванні анти-ФНП особливо важливе значення може мати швидке завершення курсу лікування ЛТБІ, тому в цьому випадку схема 1НР може мати перевагу. Для безхатченків та ув'язнених, які звільняються з місць позбавлення волі, з огляду на обмежену можливість повторних контактів, схема 1НР може бути особливо корисною. Встановлені взаємодії рифаміцинів з іншими лікарськими засобами, ймовірно, стосуються і рифапентину. Окрім антиретровірусних препаратів, випадки, коли взаємодія між препаратами може бути більш актуальною, включають одночасне застосування пероральних або ін'єкційних контрацептивів та метадону у споживачів опіатів (це може бути більш актуальним у країнах, де епідемія ВІЛ-інфекції сконцентрована серед споживачів опіатів). Слід уникати одночасного вживання алкоголю.

Міркування щодо впровадження

ГРН вважає, що схема 1HR може бути варіантом, який можна запропонувати людям, які відповідають критеріям надання лікування ЛТБІ, незалежно від тягаря захворювання на ТБ в країнах. Дану схему слід розглядати не лише як альтернативу схемі 9H, як це було досліджено під час проведення випробування, але й на основі ширшої оцінки обставин та інших варіантів, доступних для людей, які потребують лікування ЛТБІ. Вибір режиму лікування зазвичай визначається з урахуванням віку, штаму інфекції (чутливого до препарату чи ні), ризиків токсичності або взаємодії лікарських засобів, супутніх захворювань, доступності та уподобань пацієнтів. Конвертація отриманих під час дослідження знань у програмні реалії буде мати вирішальне значення. Додаткові рекомендації, які допоможуть користувачам настанови впроваджувати рекомендоване лікування, можна знайти у відповідних оперативних настановах ВООЗ.

Використання ізоніазиду та рифапентину за наявності активної форми ТБ вкрай небажане, оскільки сприяє розвитку хронічного стану та виникненню стійкості до лікарських засобів. Не слід шкодувати зусиль, щоб уникнути такого розвитку подій. При проведенні будь-якого ПЛТ необхідно оперувати надійним алгоритмом виключення активної форми захворювання. Рифапентин не слід застосовувати для лікування інших бактеріальних інфекцій.

Можливі відмінності в довгостроковій ефективності лікування ЛТБІ короткої тривалості у ЛЖВ з тяжким імунodefіцитом або в країнах з високим рівнем передачі ТБ серед ЛЖВ. У цьому відношенні важливими є обсерваційні дослідження для оцінки довгострокової ефективності.

Дозування, рекомендоване для схеми 1HR, повинно відповідати тому, яке використовували під час дослідження: Ізоніазид, 300 мг/добу та Рифапентин, 600 мг/добу для осіб віком ≥ 13 років, незалежно від вагової категорії. Не існує підкріплених даними рекомендацій щодо того, як поводитися у випадках переривання прийому ізоніазиду та рифапентину протягом 1-го місяця, тобто чи потрібно додавати пропущені дози в кінці, а також після кількох пропущених доз починати прийом препаратів заново.

Якщо є протипоказання стосовно прийому рифапентину, то найвірогіднішою альтернативою буде застосування ізоніазиду протягом 6-ти чи більше місяців. Якщо є протипоказання стосовно прийому ізоніазиду (наприклад, контакт з підтвердженим монорезистентним до ізоніазиду штамом), то, ймовірно, найкращим варіантом буде схема 4R.

Моніторинг і оцінка

Система моніторингу та оцінки лікування ЛТБІ в рамках програми застосовується для впровадження нових схем, наприклад, 1HR. Загалом пацієнти добре переносять рифапентин, і його застосування може бути менш проблематичним, ніж рифампіцину, за умови одночасного прийому такого препарату, як долутегравір. Схема 1HR продемонструвала хороший профіль безпеки в цьому дослідженні. ВООЗ рекомендує 3-місячну схему із застосуванням ізоніазиду та рифапентину щотижня як для країн з низьким, так і з високим рівнем захворюваності.

Оскільки особи, які отримують курс лікування ЛТБІ та не мають активної форми хвороби, необхідно звести до мінімуму ризику виникнення несприятливих подій під час лікування. Необхідно регулярно здійснювати моніторинг осіб, які отримують лікування ЛТБІ, під час щомісячних візитів до медичних працівників, які, в свою чергу, повинні пояснювати їм перебіг захворювання та обґрунтування лікування, а також наголошувати на важливості його завершення. Пацієнтам, які отримують лікування, слід порекомендувати звертатися до лікаря в будь-який час, якщо вони помітять такі симптоми, як анорексія, нудота, блювання, дискомфорт у животі, постійну втому або слабкість, сечу темного кольору, бліді випорожнення або жовтяницю. Якщо при появі таких симптомів неможливо звернутися до лікаря, пацієнт повинен негайно припинити лікування.

Побічні реакції, які були пов'язані з прийомом ізоніазиду (безсимптомне підвищення концентрації печінкових ферментів у сироватці крові, периферична нейропатія та гепатотоксичність) та рифапентину (шкірні реакції, реакції гіперчутливості, шлунково-кишкова непереносимість та гепатотоксичність), є найбільш ймовірними при застосуванні схеми 1HR. Тому моніторинг слід зосередити на тестах функції печінки, нейропатії та нейтропенії. Хоча більшість реакцій є незначними та несерйозними, особливу увагу слід приділяти запобіганню гепатотоксичності, пов'язаної з прийомом ліків. Немає жодних підстав проводити тестування функції печінки на початковому етапі для всіх осіб, які розпочинають лікування ЛТБІ, але такий тест слід рекомендувати, за можливості, особам з такими факторами ризику, як: захворювання печінки в анамнезі, регулярне вживання алкоголю, хронічні захворювання печінки, ВІЛ-інфекція, особам віком > 35 років, при вагітності чи в найближчому післяпологовому періоді (протягом 3 місяців після пологів). Для пацієнтів з відхиленнями від норми за результатами вихідних аналізів необхідно отримати клінічне судження для оцінювання того, чи отримання користі від ПЛТ переважає ризику; таких пацієнтів слід регулярно обстежувати під час наступних візитів до лікаря. Відповідні лабораторні дослідження також слід проводити для пацієнтів, у яких з'являються симптоми під час лікування (наприклад, тести функції печінки для пацієнтів із симптомами гепатотоксичності). Пацієнти з ризиком розвитку периферичної нейропатії, наприклад, особи з недоїданням, хронічною алкогольною залежністю, ВІЛ-інфекцією, нирковою недостатністю або діабетом, а також вагітним або жінкам, які годують грудьми, повинні отримувати добавки вітаміну В6 під час прийому схем, що містять ізоніазид.

Моніторинг прихильності до повного курсу лікування ЛТБІ та його завершення є важливими факторами, що визначають клінічну користь для окремих осіб та успіх програм. Коротка тривалість схеми 1НР підвищує ймовірність її завершення. Заходи, спрямовані на підвищення прихильності до лікування та його завершення, повинні бути адаптовані до конкретних потреб груп ризику та місцевого контексту. Занепокоєння стосовно прихильності до лікування не повинно бути бар'єром для використання профілактичного лікування. У настановах ВООЗ від 2017 року щодо лікування лікарсько-чутливого ТБ пропонується кілька заходів для підтримки прихильності до лікування пацієнтів з активною формою ТБ, які можуть бути застосовані при лікуванні ЛТБІ. ВООЗ створила електронний застосунок для мобільних телефонів, щоб допомогти національним програмам у зборі критично важливих даних на шляху лікування ЛТБІ, в якості допоміжного засобу моніторингу та оцінки.

Було б корисно збирати інформацію про виникнення випадків активної форми ТБ у людей, які отримували схему 1НР або інший режим лікування ЛТБІ. Це можна зробити, запитуючи пацієнтів, які перебувають на лікуванні, про історію початку або завершення лікування ЛТБІ, чи про перехресні зв'язки між реєстрами (наприклад, реєстрами ЛТБІ та реєстрами лікування ТБ або реєстрами смертності). Також було б корисно здійснювати моніторинг виникнення стійкості до ізоніазиду та рифаміцинів серед людей, в яких розвинулося захворювання на ТБ після лікування за схемою 1НР, або у людей, у яких виявлено активну форму ТБ під час лікування ЛТБІ.

Враховуючи те, що під час діагностики ВІЛ-інфекції або для моніторингу все рідше використовуються показники CD4, існують потенційні ризики того, що ЛЖВ з дуже низьким імунітетом і високим ризиком розвитку ТБ можуть добре пройти лікування за схемою 1НР задовго до виявлення ослабленого імунітету.

Пріоритетні напрями дослідження

- Порівняння показників безпеки та ефективності застосування ізоніазиду та рифапентину протягом 1-го місяця з даними майбутніх випробувань та інших досліджень, проведених в різних країнах та в різних групах населення
- Отримання більшої кількості доказових даних щодо ефективності застосування ізоніазиду та рифапентину протягом 1-го місяця в групах населення, які не досліджували, або щодо яких є обмежені дані: діти з ВІЛ віком <13 років; ЛЖВ з низьким рівнем CD4; діти та дорослі без ВІЛ; вагітні жінки.
- Дослідження стійкості ефекту після завершення лікування за схемою 1НР у ЛЖВ та неінфікованих осіб у регіонах з різною інтенсивністю передачі ТБ, а також впливу повторних курсів лікування за схемою 1НР
- Порівняння показників безпеки, ефективності та співвідношення «витрати-ефективність» лікарських препаратів, які використовують у схемі 1НР порівняно зі схемою 3НР
- Генерування стійкості, коли використовуються схема 1НР та інші режими лікування ЛТБІ в даному регіоні
- Дослідження фармакокінетики рифапентину з іншими лікарськими засобами у дорослих та дітей
- Дозування при застосуванні схеми 1НР для дітей (з урахуванням даних фармакокінетики, фармакодинаміки та моделювання), бажано оцінити, чи можливе використання фіксованого дозування (незалежно від діапазону показників ваги особи)
- Проведення дослідження з вивчення конкретно обумовлених бар'єрів та факторів, що сприяють реалізації схеми 1НР на програмному рівні (прийнятність, здійсненність, справедливість, використання ресурсів).
- Економічна ефективність схеми за різних умов.

Запитання PICO № 8: Чи слід пропонувати 3-місячну схему із застосуванням рифапентину та ізоніазиду щотижня в якості альтернативи монотерапії ізоніазидом для лікування туберкульозної інфекції в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Проблема	Особи з ЛТБІ, які мають високий ризик розвитку активної форми туберкульозу.	Загальна інформація Лікування ЛТБІ може знизити ризики реактивації на 60-90%. Наразі ВООЗ рекомендує два підходи до лікування ЛТБІ, залежно від рівня захворюваності на ТБ та рівня доходу. Для країн з високим рівнем захворюваності на ТБ ВООЗ рекомендує профілактичну терапію ізоніазидом для ЛЖВ та побутових контактів з ТБ із числа дітей віком < 5 років. Останні рекомендації ВООЗ пропонують кілька варіантів лікування для країн з високим або вищим за середній рівнем доходу та низьким рівнем захворюваності на ТБ. Попередній систематичний огляд показав, що ефективність щотижневої схеми лікування подібна до щоденного прийому ізоніазиду, з вищими показниками завершення лікування та безпечнішим профілем (69-75).
Варіант:	3-місячна схема із застосуванням рифапентину та ізоніазиду щотижня (схема ЗНР).	
Порівняння:	Монотерапія ізоніазидом.	
Основні результати:	Захворюваність на активну форму ТБ, смертність, несприятливі події, завершення лікування, стійкість до лікарських препаратів.	
Країни:	Країни з високим рівнем захворюваності на ТБ (розрахунковий рівень захворюваності на ТБ становить ≥ 100 на 100 000).	
Значення для:	Системи охорони здоров'я та громадського здоров'я	

Оцінювання

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Проблема	Чи є проблема пріоритетною? <input type="radio"/> Ні <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю	Рівень охоплення лікуванням ЛТБІ все ще залишається неоптимальним: лише 38% ЛЖВ, які нещодавно стали на облік, та 7,1% побутових контактів з випадками ТБ із числа дітей віком < 5 років розпочали профілактичне лікування у 2015 році. Систематичний огляд (57) показав, що незавершений курс лікування призводить до значних втрат у каскаді надання допомоги при лікуванні ЛТБІ. Попередній огляд варіантів лікування ЛТБІ (70) показав, що ефективність щотижневого режиму лікування була подібною до ефективності схеми із застосуванням ізоніазиду щодня, з вищими показниками завершення лікування та безпечнішим профілем. Таким чином, схема ЗНР може суттєво сприяти розширенню масштабів лікування ЛТБІ у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ.	
Баланс ефектів	Чи переваги превалюють над шкодою? <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Рівнозначні <input type="radio"/> Точно невідомо	Ми провели систематичний огляд з аналізом наступних підгруп: дорослі з ВІЛ, дорослі без ВІЛ, діти та підлітки. Незалежно від підгрупи, не було виявлено суттєвої різниці у захворюваності на активну форму ТБ серед учасників, які отримували схему ЗНР та 6-місячну схему монотерапії ізоніазидом (схема 6Н) або 9-місячну схему монотерапії ізоніазидом (схема 9Н). Схема ЗНР асоціювалася з вищими показниками завершення лікування (ВР, 1,09-1,25) та меншою кількістю випадків виникнення несприятливих подій (ВР, 0,63-0,88), порівняно з 6-ти або 9-місячною монотерапією ізоніазидом у всіх підгрупах. При порівнянні схеми ЗНР та безперервним прийомом ізоніазиду, при проведенні дослідження не було виявлено суттєвої різниці в захворюваності на ТБ під час аналізу намірів пацієнтів лікуватися; однак, аналіз за протоколами показав нижчий рівень захворюваності на ТБ або смертності серед учасників, які отримували курс безперервного прийому ізоніазиду, а не схему ЗНР. Застосування схеми ЗНР асоціювалося зі значно меншою кількістю випадків виникнення несприятливих подій, ніж безперервний прийом ізоніазиду (ВР 0,20, 95% ДІ 0,12; 0,32).	

	Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
Достовірність доказових даних	<p>Яка загальна достовірність доказових даних ефектів?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Дуже низька <input type="radio"/> Низька <input checked="" type="radio"/> Помірна <input type="radio"/> Висока <input type="radio"/> Немає включених досліджень 	<p>Загальна якість доказових даних була визнана високою для порівняння схем ЗНР і 6/9Н у дорослих з ВІЛ, помірною - у дорослих без ВІЛ, а також у дітей і підлітків. Загальна якість доказових даних вважалася помірною для порівняння схеми ЗНР із безперервним застосуванням ізоніазиду у дорослих з ВІЛ.</p>	
Цінність результатів	<p>Чи існує значна невизначеність або відмінність у тому, наскільки люди оцінюють основні результати?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Значна невизначеність або відмінність <input checked="" type="radio"/> Немає значної невизначеності чи відмінності 	<p>Ми провели онлайн-опитування, щоб з'ясувати про значення результатів для людей та їхні уподобання, на яких вплинули ці рекомендації (1). Дані були отримані від 142 респондентів, 10 з яких повідомили про свій ВІЛ-позитивний статус. Респондентів просили оцінити важливість кожного атрибуту схеми лікування ЛТБІ за п'ятибальною шкалою, де 5 означає «дуже важливо», а 1 - «не важливо». Понад 90% респондентів вважають дуже важливими або важливими такі характеристики профілактичного лікування, як: менша тривалість лікування, менша кількість виникнення побічних реакцій, менша кількість візитів до клініки та прийом меншої кількості таблеток. Менша кількість респондентів оцінили такі аспекти, як «менш частий прийом таблеток» та «відсутність потреби в ДОТ» як дуже важливі або важливі (77,3% та 74,4% відповідно). Аналогічно, в той час як менше 80% учасників оцінили як «дуже важливо» або «важливо» «відсутність потреби в ДОТ» для їхніх дітей, 90-100% респондентів оцінили всі інші атрибути як такі, що є дуже важливими або важливими.</p>	
Потреба в ресурсах	<p>Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Великі потреби в ресурсах для реалізації інтервенції <input type="radio"/> Менші потреби в ресурсах для реалізації інтервенції <input type="radio"/> Ні більші, а ні менші <input type="radio"/> Варіюються <input type="radio"/> Не знаю 	<p>Доказових даних не знайдено.</p>	<p>Для реалізації схеми ЗНР потрібно більше ресурсів, особливо якщо схема надаватиметься із застосуванням ДОТ.</p>

Співвідношення «витрати-ефективність»	<p>Чи співвідношення «витрати-ефективність» інтервенції свідчить на користь інтервенції чи порівняння?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Свідчить на користь порівняння <input type="radio"/> Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння <input type="radio"/> Свідчить на користь інтервенції <input checked="" type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Немає включених досліджень 	<p>При аналізі економічної ефективності схеми ЗНР у США (71) було зроблено припущення, що вартість становить 6,00 доларів США за 900 мг рифапентину та 0,05 доларів США за дозу ізоніазиду. За 20 років застосування схеми ЗНР за безпосереднього спостереження за лікуванням (ДОТ), коштуватиме системі охорони здоров'я на 8861 долар США дорожче з розрахунку на один попереджений випадок ТБ, та на 1879 доларів США дорожче за кожний рік життя з поправкою на якість, ніж схема 9Н. З соціальної точки зору, схеми ЗНР із застосування ДОТ вважаються економічно вигідними.</p> <p>Дослідження також показало, якщо прихильність до самостійного прийому ізоніазиду та рифапентину протягом 3- місяців підтримуватиметься на рівні, досягнутому під час ДОТ, то самостійний прийом препаратів за схемою ЗНР коштуватиме дешевше, ніж схема 9НР, як для системи охорони здоров'я, так і з соціальної точки зору.</p>	<p>Співвідношення «витрати-ефективність» варіюється в різних країнах залежно від вартості препарату та способу застосування (за умови ДОТ або самостійний прийом препаратів).</p>
Забезпечення рівного доступу до послуг	<p>Який це матиме вплив на забезпечення рівного доступу до медичних послуг?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Зменшиться <input checked="" type="radio"/> Збільшиться <input type="radio"/> Варіюватиметься <input type="radio"/> Не знаю 	<p>Доказових даних не знайдено.</p>	<p>Вважається, що наявність більшої кількості варіантів підвищує ступінь забезпечення рівного доступу до послуг</p>
Прийнятність	<p>Чи є інтервенції прийнятними для ключових зацікавлених сторін?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Так <input checked="" type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	<p>Доказових даних не знайдено.</p>	<p>Прийнятність варіюється залежно від групи ризику та країни, включаючи спосіб застосування (самостійний прийом препаратів або при ДОТ)</p>

Здійсненість	<p>Чи можливо реалізувати інтервенцію?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Так <input checked="" type="radio"/> Залежно від ситуації <input type="radio"/> Не знаю 	<p>У всіх РКД, включених до огляду, схему ЗНР призначали в рамках ДОТ. Під час дослідження загальної популяції учасників не було встановлено меншої ефективності самостійного прийому ізоніазиду та рифапентину протягом 3-х місяців з текстовими нагадуваннями для ДОТ або без них. Не менший рівень ефективності було досягнуто під час аналізу підгруп серед учасників у США.</p> <p>Дослідження фармакокінетики свідчать про те, що рифапентин можна застосовувати разом з ефавіренцом або ралтегравіром без коригування дози. Дослідження фармакокінетики одночасного застосування долутегравіру та схеми ЗНР було передчасно припинено через розвиток грипоподібного синдрому та підвищення рівня печінкових трансаміназ у двох з чотирьох учасників дослідження. Дані щодо одночасного застосування рифапентину з іншими антиретровірусними препаратами обмежені; однак, оскільки рифапентин є потужним індуктором ферментів P450 та транспортної системи Р-глікопротеїнів, очікується взаємодія з деякими антиретровірусними препаратами. Не очікується значної взаємодії при одночасному застосуванні з абакавіром, емтрицитабіном, тенофовіром-DF, ламівудином або зидовудином. Очікується потенційна взаємодія з невірапіном та інгібіторами протеази. Крім того, хоча одночасне застосування не вивчали, очікується, що рифапентин значно знижує плазмові концентрації тенофовіру алафенамід, етравірину та рилпівірину.</p>	<p>Здійсненість залежить від країн та груп ризику, а також від способу доставки та взаємодії препаратів. ГРН звернула увагу на неопубліковані дані, які свідчать про ефективність та прийнятність самостійного прийому лікарських препаратів.</p>
--------------	--	--	---

Резюме оціночних суджень

Проблема	Оціночне судження							Застосування
	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	
Баланс ефектів	Ні		Рівнозначні	Так			Невизначено	
Достовірність доказових даних	Дуже низький рівень	Низький рівень	Помірний рівень	Високий рівень			Немає включених досліджень	
Цінність результатів	Значна невизначеність або відмінність			Немає значної невизначеності чи відмінності				
Потреба в ресурсах	Більше ресурсів		Не більше, а ні менше ресурсів		Менше ресурсів	Варіюється	Не знаю	
Співвідношення «витрати-ефективність»	На користь порівняння		Ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння		На користь інтервенції	Варіюється	Немає включених досліджень	
Забезпечення рівного доступу до послуг	Зменшується				Збільшується	Варіюється	Не знаю	
Прийнятність	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	
Здійсненність	Ні			Так		Варіюється	Не знаю	

Висновки

Чи слід пропонувати 3-місячну схему із застосуванням рифапентину та ізоніазиду щотижня в якості альтернативи монотерапії ізоніазидом для лікування туберкульозної інфекції в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Рекомендація	Свідчить на користь <input checked="" type="checkbox"/>	Свідчить проти <input type="checkbox"/>	Немає рекомендації <input type="checkbox"/>
Сила рекомендації	Настійна <input type="checkbox"/>	Умовна <input checked="" type="checkbox"/>	
Рекомендація	Може бути запропоновано 3-місячну схему із застосуванням рифапентину та ізоніазиду щотижня в якості альтернативи 6-місячній монотерапії ізоніазидом в якості профілактичного лікування як для дорослих, так і для дітей у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ. (<i>Умовна рекомендація, докази середньої якості</i>)		
Обґрунтування	<p>ГРН одностайно погодилася з тим, що отримання користі від схеми ЗНР переважає шкоду, враховуючи аналогічну ефективність профілактики, безпечніший профіль та вищий рівень завершення лікування за схемою ЗНР порівняно з монотерапією ізоніазидом.</p> <p>ГРН зазначила, що використання схеми ЗНР потребуватиме більше ресурсів, особливо якщо дану схему призначають за безпосереднього спостереження за процесом лікування. Одне дослідження стосовно економічної ефективності, проведене в США, показало, що при застосуванні схеми ЗНР можна буде заощадити більше коштів порівняно з 9-місячною схемою монотерапії ізоніазидом. ГРН дійшла консенсусу, що економічна ефективність схеми ЗНР залежить головним чином від вартості препарату та способу застосування, що вплине на обсяг витрат для пацієнтів та системи охорони здоров'я.</p> <p>ГРН досягла консенсусу стосовно того, що показник прийнятності схеми ЗНР варіюється залежно від групи ризику та країни, головним чином через спосіб застосування (самостійний прийом лікарських засобів або при ДОТ). ГРН вважала, що додавання схеми ЗНР як альтернативи застосуванню ізоніазиду надасть більше варіантів і, отже, підвищить ступінь забезпечення рівного доступу до послуг.</p>		
Міркування щодо підгрупи	ГРН визнала відсутність даних про використання схеми ЗНР у вагітних жінок і дітей віком < 2 років, а також наголосила на необхідності отримання даних щодо цих груп населення.		
Міркування щодо реалізації	<p>ГРН зазначила про можливість самостійного прийому ізоніазиду та рифапентину протягом 3- місяців. Дані РКД свідчать про те, що прихильність до самостійного прийому ізоніазиду та рифапентину протягом 3- місяців не поступається показникам, отриманих при ДОТ. Існує мало додаткових доказових даних щодо застосування 3-місячної схеми із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щотижня. ГРН зазначила, що вимога стосовно ДОТ може бути значною перешкодою для реалізації цієї схеми.</p> <p>Схему ЗНР слід з обережністю призначати ЛЖВ, які отримують АРТ, через потенційну взаємодію між препаратами. ГРН зазначила, що за результатами дослідження фармакокінетики схему ЗНР можна призначати пацієнтам, які отримують антиретровірусну терапію на основі ефавіренцу, без коригування дози. Застосування рифапентину з ралтегравіром виявилось безпечним і пацієнти добре переносили прийом цих препаратів. Схеми, що містять рифапентин, не слід застосовувати з долутегравіром до отримання додаткової інформації. ГРН закликала до проведення подальших досліджень фармакокінетики схеми ЗНР з різними препаратами, зокрема з тими, які застосовують при АРТ.</p>		
Моніторинг і оцінка	ГРН зробила наголос на важливості обліку та звітності про надання та завершення профілактичного лікування ТБ відповідно до стандартизованих показників з метою моніторингу прогресу в реалізації.		
Пріоритетні напрями дослідження	<ul style="list-style-type: none"> • Дослідити значення самостійного адміністрування схеми ЗНР. • Дослідження фармакокінетики з різними лікарськими засобами, зокрема АРТ. • Застосування схеми ЗНР у вагітних жінок та дітей віком <2 років. 		

Таблиці GRADE

Запитання: Чи слід пропонувати 3-місячну схему із застосуванням рифапентину та ізоніазиду щотижня в якості альтернативи монотерапії ізоніазидом для лікування туберкульозної інфекції в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Популяція: Дорослі з ВІЛ

Порівняння: монотерапія ізоніазидом протягом 6-ти або 9-ти місяців

Загальна якість: висока

Оцінка якості							К-сть пацієнтів		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризики систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Інші міркування	Прийом рифапентину+ ізоніазид щотижня протягом 3- місяців	Прийом ізоніазиду протягом 6-ти чи 9-ти місяців	Відносний ризик (95% ДВ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Активний ТБ												
2	РҚД	Незначні	Незначна	Незначна ^a	Значна ^b	Немає	26/534 (4.9%)	28/520 (5.4%)	ВР 0.733 (0.234–2.295)	На 14 менше на 1000 (від на 41 менше до на 70 більше)	Помірна	Критичне значення
Смертність від усіх причин												
2	РҚД	Незначні	Незначна	Незначна ^a	Значна ^b	Немає	23/535 (4.3%)	30/513 (5.8%)	ВР 0.746 (0.438–1.270)	На 15 менше на 1000 (від на 16 більше до на 33 менше)	Помірна	Важливо
Будь-яка побічна подія (III або IV ступеня)												
2	РҚД	Значні ^c	Незначна	Незначна ^a	Незначна	Немає	39/535 (7.3%)	59/513 (11.5%)	ВР 0.627 (0.426–0.921)	На 43 менше на 1000 (від на 9 до на 66 менше)	Помірна	Критичне значення
Гепатотоксичність												
2	РҚД	Незначні ^d	Незначна	Незначна ^a	Незначна	Немає	8/535 (1.5%)	30/513 (5.8%)	ВР 0.256 (0.118–0.553)	На 44 менше на 1000 (від на 26 до на 52 менше)	Висока	Критичне значення
Лікарсько-стійкий ТБ												
2	РҚД	Незначні	Незначна	Незначна ^a	Дуже значна ^e	Немає	3/534 (0.6%)	1/520 (0.2%)	ВР 2.001 (0.259–15.436)	На 2 більше на 1000 (від на 1 менше до на 28 більше)	Низька	Важливо

Оцінка якості							К-сть пацієнтів		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризики систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Інші міркування	Прийом рифапентину+ ізоніазид щотижня протягом 3- місяців	Прийом ізоніазиду протягом 6-ти чи 9-ти місяців	Відносний ризик (95% ДВ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Коефіцієнт завершення лікування												
2	РҚД	Незначні	Незначна	Незначна ^a	Незначна	Немає	497/534 (93.1%)	397/520 (76.3%)	ВР 1.255 (1.014–1.553)	На 195 більше на 1000 (від на 11 до на 422 більше)	Висока	Критичне значення

³ послань 72 і 73

- ^a Хоча одне з досліджень проводилося в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, це навряд чи вплине на відносний ефект застосування рифапентину/ізоніазиду порівняно з монотерапією ізоніазидом. Оцінку не знижено.
- ^b 95% ДІ як відносного, так і абсолютного ефекту вказують на значну користь і шкоду застосування схеми ЗНР.
- ^c Обидва дослідження були відкритими, що могло призвести до похибки при визначенні несприятливих подій.
- ^d Не дивлячись на те, що дослідження були відкритими, це навряд чи вплинуло на виявлення гепатотоксичності, яке зазвичай визначається шляхом об'єктивного вимірювання (наприклад, аналізи крові). Оцінку не знижено.
- ^e Дуже низька частота подій. Верхня межа 95% ДІ як відносного, так і абсолютного ефекту включає відчутну шкоду при застосуванні схеми ЗНР. Оцінку знижено на два рівні.

Запитання: Чи слід пропонувати 3-місячну схему із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щотижня в якості альтернативи щоденній монотерапії ізоніазидом для лікування туберкульозної інфекції в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Популяція: Дорослі з ВІЛ

Порівняння: безперервна монотерапія ізоніазидом

Загальна якість: помірна

Оцінка якості							К-сть пацієнтів		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризики систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Інші міркування	Прийом рифапентину+ ізоніазид щотижня протягом 3- місяців	Прийом ізоніазиду протягом 6-ти чи 9-ти місяців	Відносний ризик (95% ДВ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Активний ТБ												
1	РҚД	Незначні	Незначна	Незначна	Значна ^a	Немає	24/328 (7.3%)	8/164 (4.9%)	ВР 1.500 (0.689–3.265)	На 246 більше на 1000 (від на 15 менше до на 110 більше)	Помірна	Критичне значення

Оцінка якості							К-сть пацієнтів		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризики систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Інші міркування	Прийом рифапентину+ ізоніазид щотижня протягом 3- місяців	Прийом ізоніазиду протягом 6-ти чи 9-ти місяців	Відносний ризик (95% ДВ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Усі причини смерті												
1	РҚД	Незначні	Незначна	Незначна	Значна ^a	Немає	17/328 (5.2%)	8/164 (4.9%)	ВР 1.063 (0.468–2.410)	На 3 більше на 1000 (від на 26 менше до на 69 більше)	Помірна	Важливо
Будь-які несприятливі події (III або IV ступеня)												
1	РҚД	Значні ^b	Незначна	Незначна	Незначна	Немає	21/328 (6.4%)	53/164(32.3%)	ВР 0.198 (0.124–0.317)	На 259 менше на 1000 (від на 221 до на 283 менше)	Помірна	Критичне значення
Гепатотоксичність												
1	РҚД	Незначні ^c	Незначна	Незначна	Незначна	Немає	5/328 (1.5%)	46/164 (28.0%)	ВР 0.054 (0.022–0.134)	На 265 менше на 1000 (від на 243 до на 274 менше)	Висока	Критичне значення
Лікарсько-стійкий ТБ												
1	РҚД	Незначні	Незначна	Незначна	Дуже значна ^d	Немає	2/328 (0.6%)	1/164 (0.6%)	ВР 1.000 (0.091–10.948)	На 0 менше на 1000 (від на 6 менше до на 61 більше)	Низька	Важливо
Коефіцієнт завершення лікування												
1	РҚД	Незначні	Незначна	Незначна	Незначна	Немає	314/328 (95.7%)	99/164 (60.4%)	ВР 1.586 (1.398–1.799)	На 354 більше на 1000 (від на 240 до на 482 більше)	Висока	Критичне значення

З посилання 72

^a 95% ДІ відносного та абсолютного ефекту вказують на значну користь і шкоду від застосування ЗНР.

^b Дослідження було відкритим, що могло призвести до похибки при визначенні несприятливих подій.

^c Не дивлячись на те, що дослідження було відкритим, це навряд чи вплинуло на виявлення гепатотоксичності, що зазвичай визначають шляхом об'єктивного вимірювання (наприклад, аналізи крові). Оцінку не знижено.

^d Дуже низька частота подій. Верхні межі 95% ДІ відносного та абсолютного ефектів вказують на відчутну шкоду при 3-місячній схемі із застосуванням рифапентину та ізоніазиду щотижня. Оцінку знижено на два рівні.

Запитання: Чи слід пропонувати 3-місячну схему із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щотижня в якості альтернативи щоденній монотерапії ізоніазидом для лікування ТБ в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Популяція: Дорослі без ВІЛ

Порівняння: монотерапія ізоніазидом протягом 6 або 9 місяців

Загальна якість: помірна

Оцінка якості							К-сть пацієнтів		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризики систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Інші міркування	Прийом рифапентину+ ізоніазид щотижня протягом 3- місяців	Прийом ізоніазиду протягом 6-ти чи 9-ти місяців	Відносний ризик (95% ДВ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Активний ТБ												
1	РКД	Незначні	Незначна	Значна ^a	Незначна ^b	Немає	7/3986 (0.2%)	15/3745 (0.4%)	ВР 0.438 (0.179–1.074)	На 2 менше на 1000 (від на 0 до на 3 менше)	Помірна	Критичне значення
Усі причини смерті												
1	РКД	Незначні	Незначна	Значна ^a	Незначна ^c	Немає	31/3986 (0.8%)	39/3759 (1.0%)	ВР 0.740 (0.462–1.183)	На 3 менше на 1000 (від на 2 більше до на 6 менше)	Помірна	Важливо
Будь-які несприятливі події (III або IV ступеня)												
1	РКД	Значні ^d	Незначна	Значна ^a	Незначна	Немає	229/4040(5.7%)	244/3759 (6.5%)	ВР 0.873 (0.733–1.040)	На 8 менше на 1000 (від на 3 більше до на 17 менше)	Низька	Критичне значення
Гепатотоксичність												
1	РКД	Незначні ^e	Незначна	Значна ^a	Незначна	Немає	18/4040 (0.4%)	103/3759 (2.7%)	ВР 0.163 (0.099–0.268)	На 23 менше на 1000 (від на 20 до на 25 менше)	Помірна	Критичне значення
Лікарсько-стійкий ТБ												
1	РКД	Незначні	Незначна	Значна ^a	Незначна ^c	Немає	1/3986 (0.0%)	2/3745 (0.1%)	ВР 0.470 (0.043–5.179)	На 0 менше на 1000 (від на 1 менше до на 2 більше)	Помірна	Важливо

Оцінка якості							К-сть пацієнтів		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризики систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Інші міркування	Прийом рифапентину+ ізоніазид щотижня протягом 3- місяців	Прийом ізоніазиду протягом 6-ти чи 9-ти місяців	Відносний ризик (95% ДВ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Коефіцієнт завершення лікування												
1	РКД	Незначні	Незначна	Значна ^a	Незначна	Немає	3273/3985 (82.1%)	2585/3745 (69.0%)	ВР 1.190 (1.159–1.221)	На 131 більше на 1000 (від на 110 до на 153 більше)	Помірна	Критичне значення

Із посилання 74

^a У жодному дослідженні не проводили порівняння з 6-місячною схемою монотерапії ізоніазидом. Дослідження включало 2,7% ВІЛ-позитивних учасників. Хоча дослідження проводили в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, це навряд чи вплинуло на ефект схеми із застосуванням рифапентину/ізоніазиду порівняно з монотерапією ізоніазидом. Оцінку знижено на один рівень.

^b Незважаючи на те, що 95%-ий ДІ ВР був широким, було мало подій, а ДІ абсолютного ефекту - вузьким. Результат також відповідає попередньо встановленій межі не меншої ефективності. Оцінку не знижено.

^c Незважаючи на те, що 95%-ий ДІ ВР був широким, подій було мало, а ДІ абсолютного ефекту - вузьким. Оцінку не було знижено.

^d Відкритий дизайн дослідження міг призвести до похибки при виявленні. Знижено на один рівень.

^e Хоча дослідження було відкритим, це навряд чи вплинуло на виявлення гепатотоксичності, що зазвичай здійснюється шляхом об'єктивного вимірювання (наприклад, аналізів крові). Оцінку не знижено.

Запитання: Чи слід пропонувати 3-місячну схему із застосуванням рифапентину плюс ізоніазид щотижня в якості альтернативи щоденній монотерапії ізоніазидом для лікування ТБ в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Популяція: діти та підлітки

Порівняння: схема застосування ізоніазиду протягом 6-ти або 9-ти місяців

Загальна якість: помірна

Оцінка якості							К-сть пацієнтів		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризики систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Інші міркування	Прийом рифапентину+ ізоніазид щотижня протягом 3- місяців	Прийом ізоніазиду протягом 6-ти чи 9-ти місяців	Відносний (95% ДВ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Активна форма ТБ												
1	РКД	Незначні	Незначна	Значна ^a	Незначна ^b	Немає	0/471 (0.0%)	3/434 (0.7%)	ВР 0.132 (0.007–2.542)	На 6 менше на 1000 (від на 7 менше до на 11 більше)	Помірна	Незначна
Усі причини смерті												
1	РКД	Незначні	Незначна	Значна ^a	Незначна ^c	Немає	0/539(0.0%)	2/493 (0.4%)	ВР 0.183 (0.009–3.802)	На 3 менше на 1000 (від на 4 менше до на 11 більше)	Помірна	Важливо

Оцінка якості							К-сть пацієнтів		Ефект		Якість	Значення
К-сть досліджень	Дизайн дослідження	Ризики систематичної помилки	Неузгодженість результатів між дослідженнями	Опосередкованість доказових даних	Неточність	Інші міркування	Прийом рифапентину+ ізоніазид щотижня протягом 3- місяців	Прийом ізоніазиду протягом 6-ти чи 9-ти місяців	Відносний ризик (95% ДВ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Будь-яка несприятлива подія (III чи IV ступеню)												
1	РҚД	Значні ^d	Незначна	Значна ^a	Незначна ^c	Немає	7/539 (1.3%)	8/493 (1.6%)	ВР 0.875 (0.320–2.396)	На 2 менше на 1000 (від на 11 менше до на 23 більше)	Низька	Критичне значення
Гепатотоксичність												
1	РҚД	Незначні ^e	Незначна	Значна ^a	Незначна	Немає	0/539 (0.0%)	0/493 (0.0%)	Неможливо розрахувати	На 0 менше на 1000 (від на 4 менше до на 4 більше)	Помірна	Критичне значення
Лікарсько-стійкий ТБ												
0									Неможливо розрахувати		–	Важливо
Коефіцієнт завершення												
1	РҚД	Незначні	Незначна	Значна ^a	Незначна	Немає	415/471 (88.1%)	351/434 (80.9%)	ВР 1.089 (1.030–1.153)	На 72 більше на 1000 (від на 24 до на 124 більше)	Помірна	Критичне значення

Із посилання 75

^a У жодному дослідженні не проводили порівняння з 6-місячною схемою монотерапії ізоніазидом. Хоча дослідження проводили в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, це навряд чи вплинуло на відносний ефект схеми із застосуванням рифапентину/ізоніазиду порівняно з монотерапією ізоніазидом. Оцінку знижено на один рівень.

^b Хоча 95% ДІ ВР є широким, було мало подій, а ДІ абсолютного ефекту є вузьким. Результат також відповідає попередньо встановленій межі не меншої ефективності. Оцінку не знижено.

^c Хоча 95% ДІ ВР є широким, було мало подій, а ДІ абсолютного ефекту є вузьким. Оцінку не було знижено.

^d Відкритий дизайн дослідження міг призвести до помилки при виявленні.

^e Хоча дослідження було відкритим, це навряд чи вплинуло на виявлення гепатотоксичності, що зазвичай здійснюють шляхом об'єктивного вимірювання (наприклад, аналізів крові). Оцінку не було знижено.

РІСО 9: Чи є профілактичне лікування ТБ із застосуванням ізоніазиду для вагітних та жінок після пологів таким же безпечним, як і інші режими профілактичного лікування

Група з розробки настанов відзначила відсутність доказових даних і тому вирішила не оновлювати існуючу рекомендацію. Тому немає таблиці доказових даних для прийняття рішення.

Запитання РІСО № 10: Чи слід рекомендувати 6-місячну схему із застосуванням левофлоксацину порівняно з іншими схемами або взагалі не рекомендувати ПЛТ людям, які контактували з випадками МЛС-ТБ/Риф-ТБ?

Популяція:	Люди, які контактували з випадками МЛС-ТБ/Риф-ТБ
Інтервенція:	6-місячна схема із застосуванням левофлоксацину
Порівняння:	З іншими схемами чи за відсутності надання ПЛТ
Основні результати:	Захворюваність на ТБ; смерть; несприятливі події; несприятливі події будь-якого ступеня, що призвели до припинення лікування; завершення лікування; поява додаткової стійкості до фторхінолонів у штамах ТБ; поява додаткової стійкості до фторхінолонів у мікробіомі, не пов'язаному з ТБ (наприклад, мікрофлора кишечника)
Країни:	Було проведено два РКД схеми із застосуванням левофлоксацину протягом 6-ти місяців серед осіб, які контактували з випадками МЛС-ТБ, у Південній Африці (ТВ CHAMP) та В'єтнамі (V-QUIN). Ми використовували результати об'єднаного аналізу даних для окремих учасників дослідження для вираження оцінок ефекту, а не Байєсівський аналіз, який значною мірою відображає результати, отримані на основі частотного підходу

Оцінювання

Проблема		
Чи є ця проблема пріоритетною?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ні ○ Ймовірно ні ○ Ймовірно так ● Так ○ Варіюється ○ Не знаю 	<p>Лікарсько-стійкий ТБ є однією з найпоширеніших причин захворюваності та смертності від туберкульозу, стійкого до протимікробних препаратів. За оцінками, у 2022 році у світі було зареєстровано 410 000 випадків МЛС-ТБ/Риф-ТБ. За оцінками, у 2022 році було зареєстровано 160 000 випадків смерті від МЛС-ТБ/Риф-ТБ (76). Завдяки останнім досягненням у царині терапії та розширенню глобального доступу до більш ефективних лікарських засобів, успіх лікування з часом покращився. Однак він все ще залишається нижчим, ніж для чутливого до рифампіцину туберкульозу (63% для людей, які розпочали лікування у 2021 році). Люди з МЛС-ТБ/Риф-ТБ можуть інфікувати інших людей. Тому важливо вжити всіх можливих заходів для зниження ризиків вторинних випадків МЛС-ТБ/Риф-ТБ. Це включає використання відповідного профілактичного лікування ТБ з доведеною ефективністю.</p>	<p>При винесенні оціночного судження про пріоритетність проблеми МЛС-ТБ/Риф-ТБ, і що заходи з його профілактики, як і ПЛТ, мають вирішальне значення, члени ГРН висловили наступні основні міркування: Настанови з ПЛТ від 2020 року містять умовну рекомендацію щодо проведення профілактичного лікування ТБ серед осіб, які контактують з випадками МЛС-ТБ/Риф-ТБ, яка ґрунтується на доказових даних дуже низького рівня достовірності. Рекомендація не стосується будь-якого режиму лікування, а її реалізація з моменту першої публікації у 2017 році була незадовільною. Тепер, коли з'явилися доказові дані, які ґрунтуються на результатах випробування певної схеми лікування, стає все більш важливим переглянути нові доказові дані для оцінювання ефективності цієї нової схеми з метою запобігти цій проблемі, яка становить загрозу громадському здоров'ю.</p>

Бажані ефекти						
Наскільки суттєвими є бажані очікувані ефекти?						
Оціночне судження	Доказові дані дослідження					Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> ○ Несуттєві ○ Незначні ● Помірні ○ Значні ○ Значення варіюється ○ Не знаю 	Результати	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)		Відносний ефект (95% ДІ)	К-сть учасників (досліджень)	Достовірність доказових даних (GRADE)
		Ризики при інших схемах або без ПЛТ	Ризики 6-місячної схеми із застосуванням левофлорсацину			
	Захворюваність на ТБ оцінюється за такими показниками: бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований ТБ, смерть, пов'язана з ТБ, на 54 тижні	Досліджувана популяція		ВР 0.38 (від 0.17 до 0.86)	2963 (2 РКД)	Висока
		14 на 1000	5 на 1000 (від 2 до 12)			
	Завершення лікування оцінено: за даними, протилежними показникам припинення лікування	Досліджувана популяція		ВР 0.88 (від 0.85 до 0.92)	2963 (2 РКД)	Висока
		829 на 1000	730 на 1000 (від 705 до 763)			
	Завершено лікування оцінено за показником: прийом 80% доз або більше за 6-місячною схемою терапії	Досліджувана популяція		ВР 0.88 (від 0.85 до 0.91) ^a	(2 РКД)	Висока
		850 на 1000	748 на 1000 (723 до 774)			
<p>^a Показник завершення лікування пацієнтів, які приймали левофлорсацин, становив 86% у групі дослідження ТВ CHAMP (група плацебо: 86%) та 70% у групі дослідження V-QUIN (група плацебо: 85%) – ВР 1,00 [95% ДІ 0,95–1,06] та 0,83 [0,79–0,87] відповідно.</p> <p>Систематичний огляд досліджень, проведених у період з червня 2016 року по вересень 2023 року, виявив три обсерваційні дослідження, під час яких оцінювали профілактику туберкульозу (зниження захворюваності) з використанням фторхинолонів [FQ] (окремо або в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами), і одне дослідження, при якому оцінювали профілактику туберкульозу з використанням ізоніазиду. Усі чотири дослідження були обсерваційними зі значним ризиком систематичної помилки, зокрема помилки при відборі. У трьох дослідженнях із застосуванням FQ не було виявлено зниження захворюваності на ТБ при використанні FQ порівняно з відсутністю ПЛТ. Дослідження препарату Ізоніазид показало значне зниження захворюваності при його застосуванні, хоча цей ефект був подібним до того, що спостерігали серед учасників, які приймали ізоніазид менше 3 місяців (1/77 випадків ТБ, ВР - 0,31 [95% ДІ, 0,03-1,98]), та які приймали ізоніазид більше 3 місяців (1/127 випадків ТБ, ВР - 0,17 [95% ДІ, 0,02-1,34]). При аналізі індивідуальних даних пацієнтів (IPD), серед 496 527 контактних осіб було виявлено 8 952 контактних осіб з випадками МЛС-ТБ/Риф ТБ, з яких 722 - отримували ізоніазид, а 4 223 - не отримували ПЛТ. Інформація щодо причини початку чи ініціювання застосування ізоніазиду, а також тривалості прийому ізоніазиду була недоступна. Після зіставлення (з використанням балів схильності) з урахуванням вимірюваних потенційних факторів, що впливають на захворюваність, передбачуваний ефект становив 65% зниження захворюваності на ТБ при застосуванні ізоніазиду протягом 6 місяців порівняно з відсутністю ПЛТ. Були відсутні дані про завершення терапії, супутню експозицію, картину чутливості до препарату в групі, що не отримувала лікування, в якій розвинулося захворювання.</p> <p>Результати систематичного огляду та індивідуальні дані пацієнтів, який приймали ізоніазид, не можна підсумувати в таблиці GRADE.</p>						
<p>Основні міркування, висловлені членами ГРН при винесенні оціночного судження про «ПОМІРНИЙ РІВЕНЬ» небажаних ефектів, були наступними: Ефективність левофлорсацину під час проведення випробувань була подібною до тієї, яку спостерігали під час інших досліджень ПЛТ, хоча була висловлена невпевненість щодо тривалості ефекту. Ризики розвитку МЛС-ТБ у експонованої людини та серйозність захворювання з його високою летальністю, більш складним лікуванням та ймовірністю рецидиву без належного лікування є важливими факторами, незалежно від фонового ризику розвитку МЛС-ТБ у різних контекстах. Будь-яка інтервенція, яка може знизити ці ризики, буде вітатися. Є зауваження, що два представлені тут результати - захворюваність на ТБ та завершення курсу ПЛТ - рухаються в протилежних напрямках, що ускладнює винесення судження, оскільки оцінки захворюваності можуть відрізнятися від оцінок щодо завершення лікування. Було відзначено, що кількість учасників, які потребують лікування, була різною у дослідженнях V-QUIN (193 [98-5495]) та ТВ CHAMP (56 [30-389]). Рішення було прийнято на основі об'єднаних даних, оскільки поділ на дорослих і дітей знизив би точність і якість доказових даних. Це питання буде більш детально розглянуто в розділі «Міркування щодо підгруп».</p>						

		<p>Окрім того, ГРН зазначила, що висновки стосовно ефективності, виживання та завершення курсу лікування, зареєстровані при аналізі індивідуальних даних пацієнтів, які приймали ізоніазид, були непереконливими, а також, що це дослідження не повністю висвітлювало питання RICO (ефекти застосування левофлоксацину на протипагу застосуванню інших режимів ПЛТ або без них).</p>
--	--	--

Небажані ефекти

Наскільки суттєвими є небажані очікувані ефекти?

Оціночне судження

Доказові дані дослідження

Додаткові міркування

Оціночне судження	Результати	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)				Достовірність доказових даних (GRADE)	
		Ризики при інших схемах або без ПЛТ	Ризики 6-місячної схеми застосування левофлоксацину	Відносний ефект (95% ДІ)	К-сть учасників (досліджень)		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Суттєві ○ Помірні ○ Незначні ○ Несуттєві ● Значення варіюється ○ Не знаю 	Випадки смерті показник оцінено за даними настання смерті з будь-якої причини	Досліджувана популяція		BP 1.26 (від 0.34 до 4.68)	2963 (2 РКД)	Низька ^a	
	Несприятливі події (НП), оцінено за такими даними: 3-й ступінь НП або вище, принаймні, ймовірно пов'язаних з досліджуваним препаратом (дослідження ТВ CHAMP; особи до 18 років) спостереження: 6 місяців плюс 21 день	Досліджувана популяція		BP 0.53 (від 0.16 до 1.70)	921 (1 РКД)	Помірна ^b	
	Несприятливі події (НП 3-го ступеня або вище), оцінені за такими показниками: 3-й ступінь НП або вище, принаймні, ймовірно пов'язані з досліджуваним препаратом (дослідження V-QUIN; 97% учасників віком >14 років) спостереження: 6 місяців плюс 30 днів	Досліджувана популяція		BP 5.26 (від 1.16 до 23.95)	1922 (1 РКД)	Висока	
	Несприятливі події будь-якого ступеня, що призводять до припинення лікування (НП, що призводять до припинення) спостереження: 6 місяців плюс 21 або 30 днів	Досліджувана популяція		BP 6.32 (від 3.43 до 11.63)	2843 (2 РКД)	Висока	
	Поява додаткової стійкості штамів ТБ до фторхінолонів (стійкість ТБ до фторхінолонів)	При дослідженні V-QUIN, у жодного з 8 штамів із пар індекс-інцидент, протестованих шляхом повногеномного секвенування, не було виявлено додаткової стійкості до левофлоксацину чи інших антимікробних препаратів ^c				-	8 (2 РКД) ^d Дуже низька ^{e,f}
	<p>^a Ми знизили оцінку на два рівні, оскільки довірчі інтервали включають відсутню шкоду та відсутню користь: BP становить 1,26 (від 0,34 до 4,68).</p> <p>^b Ми знизили оцінку на один рівень, оскільки довірчі інтервали включають відсутню шкоду та деяку користь. BP - становить 0,53 (від 0,16 до 1,70)</p> <p>^c Ми знизили оцінку на один рівень через ризики систематичної помилки. Під час проведення рандомізованого порівняння не було отримано результатів. У дослідженні V-QUIN з 43 осіб з підозрою на ТБ після рандомізації - 17 мали лабораторно підтверджене захворювання на ТБ, у 4 з яких не вдалося виділити ізолят. Результати були доступні лише для 8/13. Із цієї кількості - 6 були в групі плацебо та 2 - в групі застосування левофлоксацину. У дослідженні ТВ CHAMP у 14 осіб у групі плацебо та 7 осіб у групі левофлоксацину розвинувся ТБ, з них 7 та 3 відповідно мали підтверджений ТБ. Результати дослідження чутливості до левофлоксацину для виділених штамів відсутні.</p> <p>^d Із 17 лабораторно підтверджених штамів ТБ</p> <p>^e Ми знизили оцінку на один рівень через опосередкованість доказових даних. Дані були доступні лише для V-QUIN дослідження; всі штами були отримані від осіб віком старше 15 років.</p> <p>^f Ми знизили оцінку на один рівень за неточність доказових даних через невелику кількість зразків та відсутність подій.</p>						

Основні міркування, висловлені членами ГРН при винесенні оцінки «ВАРІОЕТЬСЯ» стосовно значення небажаних ефектів, були наступними:

Існувала значна різниця в ризиках виникнення несприятливих подій у дітей (несуттєві ризики) і дорослих (помірні ризики), з дуже хорошим показником переносимості у дітей і значно нижчим показником переносимості з віком, що, ймовірно, призвело до зниження рівня прихильності до ПЛТ у дорослих. Деякі форми токсичності не слід скидати з рахунків, зважаючи на те, що режим буде впроваджено для використання в програмних умовах.

Результати дослідження виникнення стійкості до препаратів були непереконливими, хоча й не були класифіковані як КРИТИЧНІ результати. Окремо ГРН зауважила, що за результатами аналізу індивідуальних даних пацієнтів, які приймали ізоніазид, не повідомлялося про несприятливі події, і що це дослідження не повністю відповідає на питання РІСО (ефекти застосування левофлоксацину порівняно з іншими схемами або за відсутності ПЛТ).

	<p>Систематичний огляд досліджень, опублікованих у період з червня 2016 р. по вересень 2023 р., виявив п'ять обсерваційних досліджень, в яких оцінювали несприятливі події при застосуванні FQ (окремо або в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами). Усі вони були обсерваційними дослідженнями зі значним ризиком систематичної помилки, зокрема помилки при відборі. Процес виявлення хвороби, оцінка тяжкості та віднесення до категорії здійснювали без застосування сліпого методу дослідження, що потенційно може призвести до похибки під час встановлення факту. У трьох дослідженнях монотерапія фторхінолонами (тобто тільки з використанням левофлоксацину, офлоксацину або моксифлоксацину) виявилася загалом безпечною, з виникненням деяких легких або помірних несприятливих подій, пов'язаних з прийомом лікарських препаратів, у дітей, але без несприятливих подій 3/4 ступеня чи серйозних несприятливих подій. У дослідженні, в якому оцінювали застосування фторхінолонів із супутнім препаратом (етіонамід (ETH)/етамбутол (EMB)), спостерігалася вища частота несприятливих подій (НП) 1/2 ступеня, пов'язаних з лікарськими препаратами, порівняно з дослідженнями монотерапії фторхінолонами (ETH+FQ мали значно вищу частоту виникнення несприятливих подій, ніж при застосуванні препарату Етамбутол), але не повідомлялося про значні НП, і вони не були пов'язані з припиненням лікування. У невеликому дослідженні, проведеному Bedini та ін. у 2016 р. серед ув'язнених контактних осіб, було виявлено, що застосування фторхінолону з піразінамідом (PZA) показав дуже низький рівень переносимості (7 із 12 осіб, які контактували з випадками ТБ, припинили лікування через НП). Аналіз індивідуальних даних пацієнтів виявив, що із 496 527 контактних осіб - 8 952 контактували з випадками МЛС/Риф-ТБ, з яких 722 отримували ізоніазид, а 4 223 не отримували ПЛТ. Дані щодо завершення курсу терапії та виникнення несприятливих подій в групі лікування були недоступні (так само в дослідженні Huang та ін., включених до систематичного огляду). Результати систематичного огляду та індивідуальні дані пацієнтів, які приймали ізоніазид, не можна підсумувати в таблиці GRADE. (Додаткову інформацію див. у Додатку 5.)</p> <p>ГРН оцінила два результати щодо появи додаткової стійкості до ліків швидше як ВАЖЛИВІ, ніж КРИТИЧНІ. Хоча в ході двох досліджень було зібрано дані про появу додаткової стійкості до фторхінолонів у штамів ТБ та іншої флори, результати тестування медикаментозної чутливості або повногеномного секвенування були неповними на момент проведення засідання ГРН. Лише один результат з 8 протестованих штамів ТБ (2 з яких із групи левофлоксацину) в дослідженні V-QUIN був включений в таблицю зведених даних, який показав відсутність набуття додаткової стійкості. Вплив левофлоксацину на стійкість в інших мікробіомах не вдалося задовільно оцінити кількісно для включення в таблицю доказових даних. Результати показали, серед іншого, зниження таксономічної різноманітності популяцій фекальних бактерій наприкінці терапії левофлоксацином порівняно з вихідним рівнем, яке зберігалось і після припинення лікування; збільшення кількості генів, пов'язаних зі стійкістю до фторхінолонів, а також гену, який зазвичай асоціюється з бета-лактамазою розширеного спектру (ESBL); (ESBL); та втрату чутливих до фторхінолонів ізолятів метицилін-стійкого <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) з мазків із порожнини носа. Спостерігали зростання стійкості <i>E. coli</i>/ <i>K. pneumoniae</i> до хінолонів у випорожненнях, починаючи від початкового рівня до 16-го тижня в обох гілках дослідження TB SHAMP, але рівень стійкості був вищим у групі левофлоксацину; хоча це були парні зразки, дані не були проаналізовані на рівні учасників на момент зустрічі членів ГРН. Не було можливості порівняти ці ефекти з ефектами, спричиненими іншими режимами ПЛТ, або оцінити довгострокову клінічну значущість цих результатів.</p>	
--	---	--

Достовірність доказових даних

Якою є загальна достовірність доказових даних ефектів?

Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none">○ Дуже низька○ Низька● Помірна○ Висока○ Немає включених досліджень	<p>Достовірність даних оцінюється як ВИСОКА - стосовно захворюваності на ТБ, завершення лікування, несприятливих подій 3-го ступеня або вище, які, принаймні, можливо пов'язані з досліджуваним препаратом у дорослих; достовірність даних оцінюється як ПОМІРНА - стосовно несприятливих подій 3-го ступеня або вище, які принаймні можливо пов'язані з досліджуваним препаратом у дітей, та як НИЗЬКА - стосовно смертності (всі класифікуються як КРИТИЧНІ результати). Рівень достовірності даних вважався ДУЖЕ НИЗЬКИМ щодо виникнення додаткової стійкості до фторхінолонів у штамів інфекції ТБ; рівень достовірності даних не оцінювали стосовно виникнення додаткової стійкості до фторхінолонів у мікробіомі, крім ТБ (наприклад, у кишковій флорі) (обидва класифікували як ВАЖЛИВІ результати).</p> <p>Доказові дані досліджень, визначених при систематичному огляді, вважалися такими, що мають дуже низьку достовірність щодо ефективності та низьку достовірність щодо несприятливих подій (всі дослідження були обсерваційними). Низька частота несприятливих подій 3-4 ступеня, а також низька частота припинення профілактичного лікування ТБ із застосуванням FQ через несприятливі події у дорослих і дітей, отримані в результаті аналізу контактів дітей з індексними пацієнтами з МЛС-ТБ/Риф-ТБ, з яких 722 отримували ізоніазид, а 4223 не отримували ПЛТ, свідчать про значне зниження захворюваності на ТБ при застосуванні ізоніазиду. Однак ці дані вважаються такими, що мають дуже низький рівень достовірності через значний потенціал систематичної помилки при відборі, невизначеність щодо завершення лікування та подальшого спостереження, а також невизначеність стосовно того, чи пов'язаний виявлений ефект з попереднім інфікуванням або одночасним впливом чутливих до препарату штамів ТБ.</p> <p>Крім того, це дослідження не дало відповіді на питання PICO, яке полягало в порівнянні ефекту застосування FQ з будь-яким іншим лікуванням, таким як лікування ізоніазидом, або за відсутності лікування.</p>	<p>Основні міркування, висловлені членами ГРН при винесенні судження про «ПОМІРНИЙ СТУПІНЬ» достовірності доказових даних ефектів, були наступними:</p> <p>Обидва дослідження були добре проведені, масштабними і незалежно один від одного показали дуже схожі оцінки зниження захворюваності на ТБ у двох різних країнах з популяціями з різними характеристиками. Було визнано, що в досяжному майбутньому ми навряд чи отримаємо докази такої високої якості від випробувань фторхінолону як ПЛТ для лікування МЛС-ТБ (у дослідженні PHOENIX використовується схема із застосуванням деламаніду протягом 26 тижнів, та, як очікується, дослідження буде завершено наприкінці 2026 р.). Однак були висловлені сумніви з огляду на значну чи дуже значну неточність даних щодо несприятливих подій; також було зазначено про наявність лише двох досліджень. Було підкреслено, що можуть виникнути труднощі зі стандартизацією деяких кінцевих точок між двома дослідженнями. Ефекти від об'єднаних оцінок були визнані менш надійними. Доказові дані виникнення додаткової стійкості до фторхінолонів вважалися непевними.</p> <p>Крім цього, ГРН відзначила дуже низьку достовірність оцінок, представлених у систематичному огляді та аналізі індивідуальних даних пацієнтів, які приймали ізоніазид.</p>

Цінність результатів		
Чи існує значна невизначеність або відмінність в тому, наскільки люди оцінюють основні результати?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> ○ Значна невизначеність або відмінність ○ Ймовірна значна невизначеність або відмінність ● Ймовірно немає значної невизначеності чи відмінності ○ Немає значної невизначеності чи відмінності 	<p>Дані систематичного огляду (2 опублікованих дослідження щодо готовності розпочати ПЛТ МЛС-ТБ, 2 опублікованих дослідження щодо готовності пройти гіпотетичне профілактичне лікування МЛС-ТБ, 1 опубліковане дослідження щодо прийнятності нової дитячої форми левофлоксацину та 1 опубліковане пошукове якісне дослідження, включене до систематичного огляду) свідчать про те, що ЗАГАЛЬНА прийнятність профілактичного лікування МЛС-ТБ для запобігання захворюванню на туберкульоз є високою.</p> <p>Однак, на основі якісного дослідження стосовно прийнятності (серед 36 побутових контактів із 5 країн), вказують на можливу наявність значної невизначеності чи відмінності. Незважаючи на те, що розмір вибірки все ще був відносно невеликим, під час проведення цього дослідження, в якому взяли участь люди з широким спектром знань і досвідом щодо ТБ і МЛС, а також із дуже різним соціально-економічним станом і культурним походженням, були виявлені значущі відмінності стосовно прийнятності ПЛТ. Наприклад, незважаючи на те, що більшість людей надавали значення зниженню ризиків розвитку МЛС-ТБ, деякі з них відмовлялися приймати будь-який ризик значних несприятливих подій, пов'язаних з ПЛТ, що переважало будь-яке значення, яке вони надавали уникненню МЛС-ТБ. За результатами дослідження було зроблено припущення, що у випадку відсутності підготовлених медичних працівників або дослідників, які рекрутують пацієнтів і приділяють час, щоб надати їм пояснення стосовно ПЛТ, оцінка значення профілактики є досить низькою, розуміння серйозності/ризиків МЛС-ТБ також здається дуже низьким, а оцінка значення поточного стану здоров'я, навпаки, є дуже високою. Можливо, це дуже важлива відмінність у цінностях, яка дійсно може вплинути на реальний рівень поінформованості щодо профілактичного лікування МЛС-ТБ</p>	<p>Основні міркування, висловлені членами ГРН при винесенні рішення «ЙМОВІРНО НЕМАЄ ЗНАЧНОЇ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ЧИ ВІДМІННОСТІ» стосовно того, наскільки люди оцінюють основні результати, були наступними:</p> <p>Цінність основних результатів, ймовірно, залежатиме від того, наскільки люди, яким пропонується ПЛТ фторхінолонами, добре поінформовані про ефективність та недоліки профілактичного лікування ТБ, а також про серйозність МЛС-ТБ. У всіх ситуаціях безпека має першорядне значення, особливо для людини, яка не хворіє.</p> <p>Були певні фінансові, емоційні та психологічні фактори, які впливають на прихильність до лікування. Їх можна подолати за допомогою просвітницької діяльності, але вони все одно є важливими.</p> <p>Прийнятність ПЛТ для людей, які розпочали таке лікування, була досить високою та вищою за показники, які спостерігали під час аналогічних інтервенцій в рамках програмних активностей. Тим не менш, розглянуті доказові дані були отримані з використанням невеликих вибірок, тому їх не можна узагальнювати.</p>

Баланс ефектів		
Чи баланс між бажаними та небажаними ефектами свідчить на користь інтервенції чи на користь порівняння?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Свідчить на користь порівняння <input type="radio"/> Ймовірно свідчить на користь порівняно <input type="radio"/> Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння <input checked="" type="radio"/> Ймовірно свідчить на користь інтервенції <input type="radio"/> На користь інтервенції <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	<p>Зниження на 60% захворюваності на МЛС-ТБ при застосуванні препарату Левофлоксацин у дорослих та дітей компенсується лише легкими НП 1-2 ступеня. Оцінки бажаних і небажаних ефектів були отримані за результатами двох РКД, які в цілому оцінюються як високі; крім того, при встановленні цих результатів не було допущено систематичної помилки і вони були достатньо точними, щоб ми могли бути достатньо впевненими в цих ефектах.</p> <p>Оцінки низьких показників несприятливих подій 1-2 ступеня та дуже низьких показників несприятливих подій 3-4 ступеня підтверджуються обсерваційними дослідженнями, знайденими в систематичному огляді, хоча оцінити загальний рівень легких або тяжких несприятливих подій неможливо в огляді через неоднорідність інтервенцій, про які повідомлялося, а також використаних визначень несприятливих подій.</p>	<p>Основні міркування, висловлені членами ГРН при винесенні рішення «ЙМОВІРНО СВДЧИТЬ НА КОРИСТЬ ІНТЕРВЕНЦІЇ» під оцінювання балансу ефектів, були наступними:</p> <p>Зазначається, що на основі доказів, представлених ГРН, отримання користі превалює над ризиками, особливо у дітей. Несприятливі події були здебільшого легкими та такими, що купіруються самостійно.</p> <p>Хоча це не є критичним для цієї оцінки, поява іншої стійкості є важливою; також існує невизначеність щодо того, як це потенційно може вплинути на зменшення користі застосування інтервенції. Розглянуті доказові дані були неповними, а наслідки ефектів, про які повідомлялося, для населення в цілому і для окремих осіб у довгостроковій перспективі - невідомі.</p> <p>Було підкреслено, що використання фторхінолонів в якості ПЛТ при МЛС-ТБ слід розглядати як належне застосування протимікробних препаратів, на відміну від неналежного використання, яке з більшою ймовірністю може призвести до розвитку стійкості, якої можна було б уникнути.</p> <p>Зазначається, що ефекти застосування левофлоксацину в широких масштабах у популяції невідомі.</p>

Необхідні ресурси		
Наскільки великими є потреби в ресурсах (витрати)?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Великі витрати <input checked="" type="radio"/> Помірні витрати <input type="radio"/> Незначні витрати та економія коштів <input type="radio"/> Помірна економія коштів <input type="radio"/> Велика економія <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	<p>За результатами самостійного анкетування серед менеджерів національних програм з ТБ (НПТ), які представляли 30 країн з високим тягарем МЛС-ТБ, з яких 18 (60%) відповіли на запитання анкети, 7 з 18 респондентів заявили, що вартість додаткових ресурсів може бути перешкодою для реалізації програми, причому деякі з них конкретно згадали про одночасну потребу в тестуванні медикаментозної чутливості, здійсненні скринінгу, моніторингу та спостереження в рамках програми, а також про і без того обмежені людські ресурси та бюджети в рамках програми.</p> <p>Педіатрична диспергована форма левофлоксацину є набагато дорожчою, ніж доросла (десятикратна різниця в перерахунку на мг за поточними цінами GDF - приблизно 0,12 доларів США/100 мг таблетки проти 0,03 доларів США/250 мг таблетки відповідно).</p>	<p>Основні міркування, висловлені членами ГРН при винесенні рішення про «ПОМІРНІ ВИТРАТИ» на необхідні ресурси, були наступними:</p> <p>Вартість левофлоксацину, генеричного препарату, який широко використовується, є відносно низькою порівняно з іншими препаратами для ПЛТ або без ПЛТ. Однак витрати системи охорони здоров'я на реалізацію всієї інтервенції можуть призвести до додаткового інвестування слабких програмних компонентів, таких як, скринінг та виявлення контактів, тестування медикаментозної чутливості, моніторинг несприятливих подій, розбудова потенціалу для підвищення кваліфікації медичних працівників, залучення громад, підвищення рівня обізнаності щодо лікування та надання соціальної підтримки.</p> <p>Немає підстав вважати, що ці витрати будуть надмірними. Інвестиції можуть принести вигоду в довгостроковій перспективі; потреба в додаткових витратах не повинна заважати програмам робити все необхідне для профілактики та лікування МЛС-ТБ.</p> <p>Також було відзначено, що в цілому тягар захворюваності на МЛС-ТБ є відносно низьким порівняно з лікарсько-чутливим ТБ.</p>

		Ті, хто не закуповує ліки через механізм Глобального фонду, можуть зіткнутися з вищою ціною за продукт гарантованої якості, а також з різницею у витратах, якщо замість форми лікарського препарату по 250 мг буде використовуватися препарат по 750 мг. Однак така відмінність у точних показниках впливу на бюджет з розрахунку на одного пацієнта, можливо, не мала великого впливу на відповіді під час опитування менеджерів НПТБ
--	--	--

Достовірність доказових даних щодо необхідних ресурсів

Яка достовірність доказових даних щодо потреб у ресурсах (витрат)?

Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<input type="radio"/> Дуже низька <input checked="" type="radio"/> Низька <input type="radio"/> Помірна <input type="radio"/> Висока <input type="radio"/> Немає включених досліджень	Єдиний опитувальник для самостійного анкетування, рівень заповнення якого становить лише 60%. Ціни на препарати Глобального фонду стандартизовані для всіх країн, що мають право на їхнє отримання.	Основні міркування, висловлені членами ГРН при винесенні оціночного судження про «НИЗЬКИЙ РІВЕНЬ» достовірності доказових даних про потреби в ресурсах, полягали в тому, що було проаналізовано лише одне опитування і що не було даних про витрати на впровадження.

Співвідношення «витрати-ефективність»		
Співвідношення «витрати-ефективність» інтервенції свідчить на користь інтервенції чи на користь порівняння?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> ○ Свідчить на користь порівняння ○ Ймовірно свідчить на користь порівняння ○ Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння ○ Ймовірно свідчить на користь інтервенції ● Свідчить на користь інтервенції ○ Варіюється ○ Немає включених досліджень 	<p>Систематичний огляд досліджень, опублікованих у період з червня 2016 року по вересень 2023 року, виявив одне дослідження економічної ефективності профілактики ТБ (зниження захворюваності) із застосуванням FQ для контактів з випадками МЛС-ТБ. За даними високоякісного аналізу економічної ефективності, показник співвідношення «витрати-ефективність» був найвищим при застосуванні левофлоксацину/моксифлоксацину для дітей віком <5 років та дітей віком <15 років з ВІЛ (Коефіцієнти інкрементальної ефективності затрат [ICER], 738 доларів США на індекс, що відображає кількість років життя, скоригованих з урахуванням недієздатності [DALY], однак це дозволило запобігти меншій кількості загальних смертей та втрачених років життя, ніж при застосуванні препаратів LFX/MFX для застосування LFX/MFX знижується в країнах з вищою стійкістю до фторхінолонів, де на один попереджений випадок ТБ припадало більша кількість контактних осіб віком до 15 років, які потребують лікування.</p> <p>Цей аналіз було нещодавно оновлено з використанням оцінок ефективності двох досліджень (TB CHAMP та V-QUIN), і результати виявилися дуже схожими (неопубліковані дані надані J. Seddon), (див. Додаток 5).</p> <p>За даними піддослідження, проведеного дослідниками V-QUIN, на кожну 1000 контактів з випадками МЛС ТБ із числа дорослих, яким призначали левофлоксацин в якості ПЛТ, порівняно з лише моніторингом, за розрахунками буде досягнуто: (i) загальну економію коштів системи охорони здоров'я у розмірі 2 091 долар США та загальне покращення здоров'я на 40,96 QALYs. Застосування левофлоксацину для профілактичного лікування ТБ також дозволило б запобігти 0,56 випадків МЛС-ТБ та 2,66 випадків смерті.</p> <p>За даними піддослідження, проведеного дослідниками TB CHAMP, на кожну 1000 дітей, яким пропонується ПЛТ, порівняно зі сценарієм, який передбачає лише моніторинг, де базовий (без лікування) ризик розвитку захворювання на МЛС-ТБ становить 2,5%, за розрахунками буде досягнуто: (i) загальну економію коштів системи охорони здоров'я в розмірі 11,3 млн. доларів США, а загальний приріст здоров'я - 30 років здорового життя (QALY); (ii) ПЛТ також дозволить запобігти 11 нетяжким випадкам МЛС-ТБ, 4 випадкам тяжкого МЛС-ТБ та 1 випадку смерті.</p>	<p>Основні міркування, висловлені членами ГРН при винесенні рішення «СВІДЧИТЬ НА КОРИСТЬ ІНТЕРВЕНЦІЇ» стосовно економічної ефективності, були наступними:</p> <p>Економічна ефективність свідчить на користь інтервенціям, оскільки вони заощаджують кошти, а не призводять до збільшення витрат.</p> <p>Незважаючи на те, що вартість педіатричної форми препарату є дорожчою, аналіз ефективності витрат все одно показує, що вона є економічно ефективною. Також зазначається, що діти мають один з найвищих ризиків прогресування захворювання на ТБ в результаті інфікування.</p> <p>Слід зазначити, що представлений тут суб-аналіз «витрати-ефективність» ґрунтується на умовах, коли ризик розвитку захворювання на ТБ становить 2,5%; у регіонах, де рівні цих ризиків є нижчими, результати аналізу можуть відрізнитися.</p>

Забезпечення рівного доступу до послуг		
Який це матиме вплив на забезпечення рівного доступу до медичних послуг?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Знижується <input type="radio"/> Ймовірно знижується <input type="radio"/> Ймовірно не матиме впливу <input checked="" type="radio"/> Ймовірно збільшується <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю 	<p>За результатами опитування, проведеного шляхом самостійного заповнення опитувальника менеджерами Національної програми боротьби з ТБ (НПТБ) із 30 країн з високим тягарем МЛУ-ТБ, з яких 18 (60%) відповіли, очікувалося, що з погляду менеджерів загальний показник забезпечення рівного доступу до медичних послуг збільшиться для контактів за рахунок запобігання захворюваності на ТБ. Проте 6 менеджерів НПТБ зазначили, що у деяких віддалених районах може не бути достатньої кількості препарату LFX. Крім того, 11 менеджерів НПТБ відзначили збільшення витрат на оплату послуг з власної кишені контактних осіб, при цьому 2 менеджери НПТБ заявили про необхідність медичного страхування для покриття витрат на послуги ПЛТ для забезпечення рівного доступу до медичних послуг.</p> <p>Важливо, що інтерв'ю з самими контактними особами в рамках якісного дослідження прийнятності (Зб побутових контактів із 5 країн) показали, що люди з низьким рівнем доходу, нестабільною роботою чи за її відсутності, незначною соціальною підтримкою чи за її відсутністю, швидше за все, НЕ зможуть прийняти і пройти 6-місячну схему профілактичного лікування ТБ, яка вимагатиме як мінімум щомісячних обстежень і, можливо, через виникнення деяких легких побічних ефектів, особливо на початку лікування, які можуть вплинути на їхню повсякденну діяльність і виконання ними обов'язків. (див. Додаток 5). Крім того, особи, які надають послуги з догляду індексними пацієнтами з МЛС-ТБ, або інші побутові контакти, навряд чи зможуть розпочати/сприйняти ПЛТ, якщо вони не матимуть доступу до покращених систем соціально-економічної підтримки. Таким чином, результати цього якісного дослідження свідчать про те, що запровадження ПЛТ для осіб, які контактують з випадками МЛС-ТБ, може призвести до зниження забезпечення рівного доступу до медичних послуг, якщо це не супроводжуватиметься покращенням соціальної та фінансової підтримки.</p>	<p>Основні міркування, висловлені членами ГРН при винесенні рішення «ЙМОВІРНО ЗБІЛЬШИТЬСЯ» стосовно забезпечення рівного доступу до медичних послуг, були наступними:</p> <p>Деякі люди можуть отримати більше користі від прийому левофлорсацину, ніж інші. З точки зору лікарського засобу, показник забезпечення рівного доступу до послуг є вищим, оскільки ми можемо запобігти ТБ у більшій кількості людей, враховуючи ефективність препарату. Рівень забезпечення рівного доступу до послуг може зрости, якщо послуги надаватимуть особам, які мають високі ризики розвитку лікарсько-стійкого ТБ, які, як правило, належать до маргіналізованих груп і мають труднощі з доступом до послуг. З точки зору моделі надання медичної допомоги, забезпечення рівного доступу до послуг є більш імовірним в ситуаціях, коли витрати на лікарські засоби покриваються за рахунок системи охорони здоров'я. В іншому випадку при інтервенції витрати на її покриття можуть перекласти на плечі постраждалої людини і призвести до оплати послуг із власної кишені пацієнта, що може знизити показник забезпечення рівного доступу до послуг. Тому, важливо подумати над вдосконаленням моделей надання допомоги, щоб захистити людину, яка потребує лікарських засобів, від витрат на ліки та інші компоненти системи охорони здоров'я.</p> <p>У ситуаціях, коли витрати на левофлорсацин покриваються за рахунок системи охорони здоров'я, необхідно також враховувати альтернативні витрати, пов'язані з інвестуванням у левофлорсацин в якості ПЛТ при МЛС-ТБ. Чи будуть вираховувати вартість лікування за рахунок іншого важливого програмного компоненту, такого як ПЛТ для випадків, не пов'язаних з МЛС-ТБ, або лікування людей з МЛС-ТБ/Риф-ТБ?</p>

Прийнятність		
Чи є інтервенція прийнятною для ключових зацікавлених сторін?		
Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ні ○ Ймовірно ні ● Ймовірно так ○ Так ○ Варіюється ○ Не знаю 	<p>Систематичний огляд досліджень, опублікованих у період з червня 2016 року по вересень 2023 року, виявив п'ять обсерваційних кількісних досліджень, під час яких оцінювали рівень згоди розпочати ПЛТ, коли це було запропоновано, готовність приймати гіпотетичний режим профілактичного лікування МЛС-ТБ, а також прийнятність (здатність і готовність застосовувати ПЛТ відповідно до інструкцій) профілактичного лікування ТБ з використанням FQ, а також шосте якісне дослідження, проведене в Південній Африці як піддослідження в рамках випробування ТВ ШАМР (дослідження, згадані в цьому розділі, наведені в Додатку 5). Два дослідження показали, що 80% осіб, які надають догляд дітям, погоджуються з тим, щоб їхні діти починали отримувати ПЛТ, а також підлітки та дорослі, які контактують з випадками ТБ. Два дослідження показали, що 90% осіб, які надають догляд, та 70% дорослих готові отримувати профілактичне лікування від МЛС-ТБ; а одне дослідження показало високий рівень сприйняття особами, які надають послуги з догляду, нової диспергованої дитячої форми препарату Левофлоксацин, який призначають їхнім дітям. Опубліковане якісне дослідження показало загальну високу прийнятність препарату Левофлоксацин серед осіб, які здійснюють догляд за дітьми, проте під час проведення дослідження було виявлено, що існують певні прагматичні труднощі, пов'язані з фінансовим тягарем та тягарем надання догляду дітям, особливо для осіб, які самі проходять лікування від ТБ (що було мотивом для прийняття лікування, але обмежувало можливості догляду за дітьми). Посилення соціальної підтримки сприяло підвищенню спроможності забезпечити прихильність до лікування як для осіб, які здійснюють догляд, так і для дітей.</p> <p>На основі якісного дослідження, проведеного серед 36 контактних осіб з випадками МЛС-ТБ у 5 країнах (Грузія, Індія, Індонезія, Південна Африка та В'єтнам), було зроблено такий висновок: ПЛТ при МЛС-ТБ було прийнятним та мало високу соціальну цінність серед учасників у всіх 5 країнах. Найбільш прийнятним режимом ПЛТ був би режим, що відповідав таким критеріям, як: високий ступінь ефективності у профілактиці МЛС-ТБ/Риф-ТБ; відсутність ризиків розвитку побічних ефектів, які є постійними або можуть заважати повсякденній діяльності; необхідність прийому невеликої кількості таблеток і коротка тривалість лікування; низька соціально-економічна вартість і мінімальна кількість клінічних візитів для спостереження.</p> <p>Ретроспективне кількісне піддослідження, проведене дослідниками випробування V-QUIN, вивчало показник прийнятності серед 240 учасників дослідження V-QUIN, обраних методом випадкової вибірки (приблизно однакова кількість отримували плацебо та препарат LFX). Вони не виявили суттєвих відмінностей в оцінках смаку, розміру, частоти профілактичного лікування між групами порівняння. З усіх учасників менше 20% оцінили тривалість лікування як ідеальну, а майже третина - як занадто довгу. Показник прийнятності був дещо гіршим у тих, хто НЕ завершив прийом досліджуваного препарату. Лише меншість учасників зазначили, що вони би продовжили лікування чи порекомендували б його іншим.</p> <p>Під час проспективного кількісного піддослідження серед усіх учасників випробування ТВ Шамр вивчали показник прийнятності при кожному візиті на кожному етапі лікування, за результатами якого було виявлено, що смак левофлоксацину не подобався дітям більше, ніж плацебо, але діти в обох групах адаптувалися до смаку протягом курсу лікування. Опікунам/особам, які надають догляд, було важче приймати левофлоксацин, ніж плацебо, але загалом понад 95% із них повідомили, що не відчували жодних труднощів при застосуванні левофлоксацину. Загалом, дослідники дійшли висновку, що прийнятність була розумною, але відзначили зв'язок між поганою прийнятністю та поганою прихильністю до лікування.</p> <p>Крім того, було проведено напівструктуроване інтерв'ю для оцінки досвіду опікунів у застосуванні нової зручної для дітей форми левофлоксацину в 10 парах дитина/опікун в рамках ТБ-ШАМР дослідження. Загальна прийнятність була відносно високою. Одним з головних мотивів був власний досвід осіб, які надають догляд пацієнтам з МЛС-ТБ, та лікування. Прагматичні труднощі були пов'язані з фінансовим тягарем та навантаженням на родину щодо надання догляду у зв'язку з ПЛТ. Труднощі посилювалися для осіб, які самі проходили лікування МЛС-ТБ, що обмежувало їхню здатність доглядати за дітьми. Особи, які отримували більшу соціальну підтримку, повідомляли, що вони та їхні діти мали більшу здатність дотримуватися режиму лікування.</p>	<p>Основні міркування, висловлені членами ГРН, при винесенні рішення «ЙМОВІРНО ТАК» стосовно прийнятності інтервенції, були наступними:</p> <p>Під час опитування менеджерів національних програм по боротьбі з ТБ багато з них заявили, що приймуть рекомендацію, тільки якщо вона буде настійною.</p> <p>6-місячна тривалість лікування може бути проблемою, хоча це така ж мінімальна тривалість лікування ізоніазидом, який все ще є одним з найпоширеніших режимів ПЛТ у світі. Шість місяців - це також тривалість стандартного лікування лікарсько-чутливого ТБ та нового перорального режиму VPaL(M) [включає бедаквілін, претоманід і лінезолід, який можна використовувати з моксифлоксацином] при МЛС-ТБ/Риф-ТБ. Однак у майбутньому перевага надаватиметься короткій тривалості ПЛТ.</p> <p>Інші фактори, такі як вартість, проблеми з адмініструванням та смакові якості ліків, також згадувалися як проблеми. Зокрема, було підкреслено високу частоту несприятливих подій у дорослих.</p> <p>Надання чіткої інформації про переваги та ризики, а також створення сприятливого середовища для опікунів/осіб, які здійснюють догляд, та отримувачів послуг, ймовірно, покращить прийнятність: усвідомлення людьми ефективності та значення ПЛТ є важливими.</p>

Здійсненість

Чи можливо реалізувати інтервенцію?

Оціночне судження	Доказові дані дослідження	Додаткові міркування
<input type="radio"/> Ні <input type="radio"/> Ймовірно ні <input type="radio"/> Ймовірно так <input checked="" type="radio"/> Так <input type="radio"/> Варіюється <input type="radio"/> Не знаю	<p>За результатами опитування шляхом самостійного заповнення опитувальника серед менеджерів НПТБ із 30 країн з високим тягарем МЛС-ТБ, 18 з яких (60%) відповіли, що у разі отримання настійної рекомендації ВООЗ ще 8 країн (окрім 6, які вже реалізують 6-місячну схему із застосуванням левофлоксацину) були готові впровадити застосування левофлоксацину в рамках всієї програми. Умовна рекомендація робила це менш імовірним для 7 менеджерів НПТБ. Усі менеджери очікували, що зберігання, транспортування та розповсюдження лікарських засобів буде стабільним. Однак 7 з 18 менеджерів зазначили, що потреба в додаткових ресурсах (проведення ТМЧ, моніторингу та спостереження) є проблемою/перешкодою для реалізації програми.</p>	<p>Основні міркування, висловлені членами ГРН при винесенні рішення «ТАК» стосовно здійсненності, були наступними: Уже існує рекомендація ВООЗ щодо застосування ПЛТ при МЛС-ТБ, яка певною мірою реалізована, незважаючи на те, що вона носить умовний характер, а левофлоксацин є одним із запропонованих варіантів для профілактичного лікування.</p> <p>Здійсненність залежатиме від наявності додаткових ресурсів для належної реалізації інтервенцій, таких як тестування медикаментозної чутливості передбачуваного джерела та тестування на ТБ-інфекцію (у дослідженні ТВ-СНАМР позитивний результат тесту на інфекцію не вимагався для більшості осіб; у дослідженні V-QUIN дорослі могли брати участь за умови позитивного результату ТМЧ) та рентгенографія органів грудної клітки (робили для учасників обох досліджень).</p> <p>Левофлоксацин широко доступний як непатентований препарат, який має лікарські форми, призначені як для дорослих, так і для дітей.</p>

Резюме оціночних суджень

Проблема	Оціночне судження						
	Ні	Ймовірно ні	Ймовірно так	Так		Варіюється	Не знаю
Бажані ефекти	Несуттєві	Невеликі	Помірні	Великі		Варіюється	Не знаю
Небажані ефекти	Великі	Помірні	Невеликі	Несуттєві		Варіюється	Не знаю
Достовірність доказових даних	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
Значення	Значна невизначеність або варіативність	Ймовірно значна невизначеність або варіативність	Ймовірно, немає значної невизначеності чи варіативності	Немає значної невизначеності чи варіативності			
Баланс ефектів	Свідчить на користь порівняння	Ймовірно свідчить на користь порівняння	Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння	Ймовірно свідчить на користь інтервенції	Свідчить на користь інтервенції	Варіюється	Не знаю
Потреба в ресурсах	Висока вартість	Помірна вартість	Незначні витрати та економія коштів	Помірна економія коштів	Велика економія коштів	Варіюється	Не знаю
Достовірність доказових даних щодо потреби в ресурсах	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
Співвідношення «витрати-ефективність»	Свідчить на користь порівняння	Ймовірно свідчить на користь порівняння	Не свідчить ні на користь інтервенції, а ні на користь порівняння	Ймовірно свідчить на користь інтервенції	Свідчить на користь інтервенції	Варіюється	Немає включених досліджень
Забезпечення рівного доступу до послуг	Зменшується	Ймовірно зменшується	Ймовірно немає впливу	Ймовірно збільшується	Збільшується	Варіюється	Не знаю
Прийнятність	Ні	Ймовірно ні	Ймовірно так	Так		Варіюється	Не знаю
Здійсненість	Ні	Ймовірно ні	Ймовірно так	Так		Варіюється	Не знаю

Тип рекомендації

Інтервенцію настійно не рекомендують	Умовна рекомендація не проводити інтервенцію	Умовна рекомендація щодо інтервенції чи порівняння	Умовна рекомендація щодо проведення інтервенції	Настійна рекомендація щодо проведення інтервенції
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Висновки

Рекомендація

Для осіб, які контактували з випадками МЛС-ТБ чи Риф-ТБ, слід використовувати 6-місячну схему із застосуванням левофлоксацину щодня в якості профілактичного лікування ТБ.

Обґрунтування

ГРН прийняла рішення щодо сили рекомендації після голосування, під час якого 11 членів із 14 присутніх (79%) погодилися присвоїти рекомендації рейтинг «НАСТІЙНА», що ґрунтується на ПОМІРНИЙ впевненості при оцінюванні ефектів. Основними факторами, які зумовили прийняття такого рішення, були наступні:

- ефективність інтервенції для досягнення запланованого ефекту
- загальна хороша переносимість препарату, особливо у молодих людей
- економічна ефективність схеми
- ймовірність того, що це підвищить забезпечення рівного доступу до медичних послуг
- міркування про те, що схема буде прийнятною та її можна здійснити в цілому

ГРН зазначила відсутність достатніх доказових даних для надання рекомендацій стосовно застосування ізоніазиду в якості ПЛТ для випадків МЛС-ТБ/Риф-ТБ. Основними міркуваннями, що призвели до прийняття такого рішення, були наступні:

- розглянуті дані не повністю стосуються PICO (тобто дані не порівнюють ефект ізоніазиду з левофлоксацином або іншими режимами лікування)
- усі доступні дослідження мали обсерваційний характер
- серед тих, кому пропонували ізоніазид, рівень прийому був низьким (в цілому <20% у дослідженні за участю окремих учасників), а причини відмови від застосування препарату були невідомими
- була неповна інформація про те, чи надавали людям, які не приймали ізоніазид, будь-яке інше ПЛТ
- дані щодо тривалості застосування ізоніазиду та його доза були невідомі
- не було інформації про те, чи люди, у яких розвинувся ТБ, незважаючи на прийом ізоніазиду, мали лікарсько-чутливий ТБ або МЛС-ТБ

Міркування щодо підгруп

Діти та підлітки: левофлоксацин можна застосовувати для дітей та підлітків, у яких показники завершення лікування та переносимості застосованого препарату під час проведення дослідження ТВ СНАМР були значно кращими в цілому. Немає необхідності проводити тестування на наявність ТБ-інфекції перед початком лікування левофлоксацином у дітей, які контактують з випадками МЛС-ТБ. Хоча існує занепокоєння щодо застосування фторхінолонів у дітей через затримку розвитку хрящів у молодих тварин, які зазнали впливу цих препаратів (77), подібні ефекти не були продемонстровані у людей (78,79). Хоча вплив фторхінолонів на кістки та хрящі у тварин не спостерігався у людей, наявні дані та тривалість спостереження за немовлятами обмежені. Тим не менш, залишаються проблеми безпеки, пов'язані з тривалим застосуванням фторхінолонів у людей (80,81).

Вагітність та годування грудьми: Терапія левофлоксацином у період вагітності потребує оцінки співвідношення ризиків та отримання користі, а також усвідомленого вибору з боку вагітної жінки щодо того, приймати чи не приймати ПЛТ, або відкласти лікування до кінця вагітності. Рекомендації повинні залежати від обставин (наприклад, перший триместр на протипагу більш пізнім строкам вагітності). Немає жодних доказових даних на користь продовження прийому левофлоксацину понад 6 місяців. Вагітність підвищує ризики розвитку інфекції до стадії захворювання, а також ризики несприятливих результатів для матері та плоду у разі розвитку ТБ. МЛС-ТБ під час вагітності є серйозним станом, а деякі препарати, що використовуються для лікування МЛС-ТБ, є або можуть бути токсичними для плоду. Результати спостережень під час проведення досліджень на тваринах, які отримували левофлоксацин, обмежують його застосування під час вагітності. Однак один метааналіз даних спостережливих досліджень за участю 2800 вагітних жінок, які отримували фторхінолони, не виявив жодних відмінностей щодо вроджених вад розвитку, спонтанних абортів або недоношеності плоду порівняно з вагітними жінками, які не отримували фторхінолонів (82). Концентрації левофлоксацину в грудному молоці набагато нижчі, ніж доза для немовлят, а отже не очікується, що препарат спричинить виникнення несприятливих подій у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні (83). Не слід припиняти прийом препарату під час годування грудьми.

Протипоказання: левофлоксацин не слід призначати особам з алергією на фторхінолони, з іншими протипоказаннями до цього класу препаратів або з потенційним ризиком взаємодії з іншими лікарськими засобами. Прийом препарату слід припинити, якщо у людини розвивається серйозна або тяжка побічна реакція, пов'язана з його застосуванням. У осіб, які контактували з джерелом інфекції та мають задокументовану стійкість до фторхінолонів, можливий інший варіант ПЛТ (див. також у розділі «Міркування щодо реалізації»).

ВІЛ-інфекція: левофлоксацин можна застосовувати незалежно від ВІЛ-статусу. Для людей з ВІЛ, які мають контакт з МЛС-ТБ, немає необхідності проводити тест на інфекцію перед початком лікування левофлоксацином.

Міркування щодо реалізації

Ця настійна рекомендація відображає думку ГРН про те, що отримання користі від застосування левофлоксацину переважає потенційну шкоду для більшості пацієнтів, які відповідають критеріям надання лікування. Програми охорони здоров'я та клініцисти повинні прагнути забезпечити право на його застосування та максимально збільшити ймовірність завершення курсу лікування відповідно до очікувань. При наданні ПЛТ із застосуванням левофлоксацину слід також враховувати такі фактори, як вік, ризики токсичності або взаємодії лікарських препаратів, супутні захворювання, лікарська чутливість штаму найбільш ймовірного джерела інфекції, доступність та індивідуальні уподобання пацієнта.

Людям, які отримують ПЛТ, також необхідно надавати підтримку, забезпечуючи доступ до консультацій стосовно лікування та подолання несприятливих подій під час їх звернення до медичних служб. Контакти слід підтримувати незалежно від того, чи було завершено ПЛТ, чи ні. Особи, які отримують лікування, клініцисти, які надають лікування, та менеджери програм надають перевагу коротким, а не довгим режимам терапії. ГРН зазначила, що 6-місячна тривалість лікування левофлоксацином здається пацієнтам та особам, які здійснюють догляд, занадто довгою порівняно з короткими режимами ПЛТ тривалістю 4 або 12 тижнів, які, однак, доступні лише для профілактики лікарсько-чутливого ТБ (тривалість лікування деламанідом також становить 6 місяців - схема, яку використовують в єдиному іншому великому випробуванні, яке проводиться наразі та досліджує ПЛТ при МЛС-ТБ).

Отримання позитивного результату тесту на ТБ перед початком профілактичного лікування МЛС-ТБ не є обов'язковим для контактних дітей та осіб з імунodefіцитом. Для інших груп населення це було б бажано, але не обов'язково. Відсутність тестування не повинна бути перешкодою для надання ПЛТ особам, які належать до груп ризику. Важливе значення має скринінг усіх членів родини та інших близьких контактів на наявність супутнього ТБ-захворювання.

Левофлоксацин є кращим вибором з-поміж фторхінолонів для призначення в якості профілактичного лікування ТБ, враховуючи, що в обох дослідженнях використовувався саме цей препарат. Хоча немає співставних даних на підтримку застосування альтернативних препаратів, за відсутності левофлоксацину можна використовувати моксифлоксацин. Тест на лікарську чутливість штама-джерела захворювання буде важливою додатковою інформацією, особливо в ситуаціях, коли відомо про високу стійкість до фторхінолонів. Якщо штама передбачуваного джерела хвороби демонструє стійкість до цих препаратів, в якості профілактичного лікування ТБ можна використовувати інші препарати другого ряду, виходячи з наявності найкращої доступної інформації про профіль чутливості передбачуваного джерела до препаратів. У цьому випадку вірогідність ефективності ПЛТ є значно нижчою, ніж при застосуванні левофлоксацину. Осіб, які контактують з випадками рифампіцин-стійкого ТБ (Риф-ТБ), як правило, лікують так само, як при МЛС-ТБ, за винятком випадків, коли чутливість до ізоніазиду в індексному випадку достовірно підтверджена, і в цьому випадку ізоніазид може вважатися ефективним препаратом.

ГРН вважає, що левофлоксацин можна використовувати в будь-якій країні, незалежно від тягаря ТБ, за умови, що інфраструктура системи охорони здоров'я може забезпечити правильне лікування без створення несправедливості стосовно доступу до медичних послуг, і що захворювання на ТБ може бути надійно виключено до початку лікування. Що стосується інших режимів ПЛТ, то ГРН зазначила, що можна призначати самостійне лікування, а вимога стосовно безпосереднього спостереження за лікуванням може стати значною перешкодою для його реалізації. Цифрові технології забезпечення прихильності до лікування (наприклад, електронні монітори прийому ліків) можуть бути використані для підтримки пацієнтів, але дослідження стосовно їх застосування для ПЛТ зустрічаються вкрай рідко.

Модель, за якою надається допомога, має важливе значення для підвищення рівня виконання рекомендацій. Якщо система охорони здоров'я покриває витрати на лікування та догляд, то забезпечення рівного доступу до медичних послуг може зрости. Особи, які здійснюють догляд, повинні розуміти, чому ця рекомендація є настійною за наявності помірної достовірності доказових даних: високоякісні доказові дані, отримані в результаті проведення РКД у різних країнах, продемонстрували подібну ефективність режиму лікування, який безпечно знижує ризики виникнення небезпечного для життя інфекційного стану, який важко піддається лікуванню. Залучення зацікавлених сторін в межах громади має важливе значення, як і в рамках інших зусиль у сфері ПЛТ, спрямованих на усунення обмежень, пов'язаних з реалізацією.

Схема дозування левофлоксацину для дітей, підлітків та дорослих, наведена в настанові, була оновлена в оперативному посібнику, що додається до неї, після обговорення з Технічною консультативною групою з дозування протитуберкульозних препаратів на початку 2024 року.

Моніторинг і оцінка

Більшість людей, які отримують ПЛТ, є здоровими, і побічні реакції на лікування можуть вплинути на ймовірність його завершення. Тому слід звести до мінімуму токсичність, пов'язану з прийомом препарату. Левофлоксацин загалом безпечний і добре переноситься, але повідомлялося про побічні реакції. Особи, які здійснюють догляд за пацієнтами, повинні знати про спектр побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату, щоб мати змогу виявити їх і швидко вжити заходів. Більшість реакцій є незначними і проходять самостійно, але тяжкі чи серйозні реакції можуть виникати рідше. Неприятливі події слід відстежувати відповідно до системи ВООЗ з моніторингу та управління безпекою лікарських засобів для лікування туберкульозу (84), а системи фармаконагляду необхідно посилити для збору додаткової інформації про побічні реакції при тривалому застосуванні фторхінолонів. Слід також враховувати потенційні взаємодії з іншими лікарськими засобами, які може приймати пацієнт (наприклад, антациди, сукральфат, катіони металів, полівітаміни, пероральні гіпоглікемічні засоби, варфарин, теофілін, циклоспорин та нестероїдні протизапальні засоби). Пацієнтам, які приймають левофлоксацин, також слід порекомендувати звертатися до свого лікаря в будь-який час, якщо вони помітять такі симптоми, як: запалення або розрив сухожилля, біль у м'язах або слабкість, біль у суглобах або набряк, труднощі при ходьбі, парестезія, печіння, втоми, депресія, проблеми з пам'яттю, сном, зором та слухом, а також зміни смаку та нюху. Якщо за появи таких симптомів неможливо звернутися до лікаря, пацієнт повинен негайно припинити лікування. Це одна з найважливіших галузей для навчання медичних працівників і студентів, які безпосередньо працюють з пацієнтами на першій лінії.

Особи, які отримують ПЛТ, повинні регулярно проходити моніторинг під час щомісячних зустрічей з медичними працівниками, які, в свою чергу, мають пояснювати пацієнтам перебіг захворювання та обґрунтувати лікування, а також наголосувати на важливості його завершення. Моніторинг прихильності до ПЛТ та забезпечення його завершення сприяють досягненню клінічної користі. Цифрові технології моніторингу прихильності до лікування (наприклад, електронні монітори прийому ліків) використовуються для підтримки пацієнтів у завершенні лікування ТБ і можуть також відігравати певну роль у ПЛТ.

Немає доказів того, що використання фторхінолонів для ПЛТ призвело до появи лікарсько-стійких штамів ТБ у громаді. Захворювання на ТБ має бути виключено до початку ПЛТ. Також необхідно здійснювати регулярне спостереження для забезпечення раннього виявлення осіб, які захворіли на ТБ під час отримання ПЛТ. ГРН ще раз наголосила на тому, що суворе клінічне спостереження та ретельний моніторинг захворювання на ТБ, які ґрунтуються на належній клінічній практиці та національних настановах, необхідно здійснювати щонайменше протягом 1 року після контакту з випадками МЛС-ТБ, незалежно від того, чи отримували пацієнти ПЛТ або ні. Для осіб, у яких розвивається ТБ після ПЛТ або протягом тривалого часу після ПЛТ, важливо провести тест на виникнення стійкості до препаратів.

Існує занепокоєння, що розширення використання фторхінолонів для лікування ТБ, а також інших інфекційних захворювань може сприяти появі стійких до фторхінолонів штамів і поставити під загрозу ефективність застосування левофлоксацину в якості профілактичного лікування ТБ. Необхідно посилити національні системи епіднадзора за стійкістю до протитуберкульозних препаратів у країнах, які розширюють схеми лікування ТБ, що містять фторхінолони.

Охоплення контактних осіб обстеженням та ПЛТ серед контактних осіб та людей, які живуть з ВІЛ, є одним із 10 основних індикаторів для моніторингу виконання Стратегії подолання туберкульозу. Застосування левофлоксацину в якості ПЛТ при МЛС-ТБ може бути інтегровано в цей показник. Національні програми з ТБ та ВІЛ-інфекції щорічно надають ВООЗ та ЮНЕЙДС дані стосовно прогресу в розширенні ПЛТ для цільових груп населення. Управління програмами профілактичного лікування ТБ має включати системи моніторингу та оцінки, які узгоджуються з національними системами моніторингу та епіднадзора за пацієнтами. Необхідно вимірювати стандартизовані показники для регулярного інформування про прийняття рішень щодо реалізації програм. Деякі з них можуть вимагати внесення змін до національних нормативно-правових актів або політики у сфері охорони здоров'я (наприклад, включення ТБ-інфекції до списку захворювань, що підлягають повідомленню, або запровадження системи звітності), що має вирішуватися відповідно до місцевого та національного контексту. Важливо залучати приватний сектор охорони здоров'я та забезпечити належний облік і звітність як з боку приватного, так і державного секторів. Електронні застосунки для мобільних телефонів та інших пристроїв можуть бути використані для орієнтування національних програм щодо критично важливих даних, які необхідно збирати протягом усього процесу надання профілактичної допомоги при ТБ, в якості доповнення до моніторингу та оцінки (наприклад, застосунок PREVENT TB, <https://www.who.int/activities/preventing-tb#app>). Такий застосунок також може бути корисним для збору інформації про захворюваність на ТБ у людей, які отримували ПЛТ із застосуванням левофлоксацину. Це можна зробити, запитуючи пацієнтів, зареєстрованих для лікування ТБ, про історію початку або завершення ПЛТ, або використовуючи перехресні зв'язки між реєстрами (наприклад, реєстрами осіб, які отримували ПЛТ у порівнянні з реєстрами випадків лікування ТБ, або реєстрами смертності).
(Детальніша інформація міститься в оновленому оперативному довіднику, який ВООЗ випускає разом з цими настановами).

Пріоритетні напрями дослідження

Аналіз доказової бази, проведений в рамках підготовки цього оновлення, виявив прогалини в дослідженнях у сфері ПЛТ при МЛС-ТБ/Риф-ТБ. Продовження досліджень залишається важливим для кількох аспектів ПЛТ. Інформацію для заповнення цих прогалин необхідно збирати частково за допомогою спеціальних випробувань, а частково - в ході досліджень із впровадження в умовах програми.

Нова настійна рекомендація ВООЗ щодо застосування левофлоксацину в якості ПЛТ МЛС-ТБ не повинна свідчити про відсутність подальшої потреби у вивченні цього питання або створювати етичні перешкоди для поточних або майбутніх досліджень з вивчення інших режимів лікування, як ПЛТ.

Вкрай важливо розробити режими ПЛТ для лікування МЛС-ТБ тривалістю менше 6 місяців, які матимуть хороший профіль безпеки для дітей молодшого віку, жінок під час вагітності та за наявності супутніх захворювань або ризиків взаємодії між лікарськими засобами. Вагітність не повинна бути абсолютним критерієм виключення при таких дослідженнях.

Важливо розуміти довгострокову ефективність режимів ПЛТ для лікування МЛС-ТБ, особливо в умовах високого ризику повторного контакту з випадками МЛС-ТБ. Корисним буде моніторинг ефективності фторхінолонів та інших режимів ПЛТ у регіонах з високим рівнем стійкості штамів ТБ до препаратів, що використовуються в якості ПЛТ. Вивчення схем лікування, які залишаються ефективними за наявності штамів ТБ, стійких до фторхінолонів, буде важливим у регіонах з високим рівнем стійкості до фторхінолонів.

Для моніторингу виникнення клінічно значущої стійкості до фторхінолонів штамів ТБ та інших бактерій, а також до інших лікарських засобів, які широко застосовуються для ПЛТ, необхідний програмний нагляд та розробку спеціальних досліджень.

Збір програмних даних про несприятливі події та наслідки для материнства і вагітності, включаючи післяпологове спостереження за дитиною, може доповнити наявні наразі знання про безпеку застосування левофлоксацину для ПЛТ під час вагітності та грудного вигодовування.

Корисними будуть дослідження ефективності конкретно-обумовлених інтервенцій для підвищення прихильності до лікування та його завершення, таких як самостійний прийом лікарських засобів з використанням цифрових технологій для забезпечення прихильності чи без них. Необхідна реалізація досліджень конкретно-обумовлених бар'єрів та факторів для ПЛТ при контакті з МЛС-ТБ, які сприяють їхньому усуненню, для вивчення аспектів, щодо яких часто бракує доказів, наприклад, даних стосовно прийнятності, здійсненості, забезпечення рівного доступу до послуг та використання ресурсів.

Необхідно продовжувати епідеміологічні дослідження для визначення тягаря туберкульозу в конкретних географічних регіонах і групах ризику, а також ризиків прогресування захворювання, що стане основою для адаптованих до національних і місцевих умов інтервенцій, включаючи інтегровані підходи на рівні громад.

Необхідні також дослідження моделей надання послуг для ПЛТ, щоб знизити витрати, підвищити забезпечення рівного доступу до медичних послуг та оптимізувати подальше спостереження за людьми, які мали контакт з випадками МЛС-ТБ, незалежно від того, отримували вони фторхінолони чи ні, з точки зору тривалості, підходів до моніторингу та частоти візитів. Отримання в майбутньому доказових даних може допомогти краще зрозуміти, як оптимізувати стратегії відстеження побутових контактів, а також як здійснювати інтервенції з охорони громадського здоров'я стосовно загальних модифікованих ризиків, яких можуть зазнати люди з захворюваннями, таких як вживання тютюну, наркотиків та алкоголю.

Список використаної літератури для посилання

1. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Annex 3. Values and preferences for the management of latent tuberculosis infection: survey of populations affected by the recommendations. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/260235/WHO-CDS-TB-2018.9-eng.pdf>).
2. Mandalakas AM, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*. 2013;68(3):247–55. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200933.
3. Kasambira TS, Shah M, Adrian PV, Holshouser M, Madhi SA, Chaisson RE et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(5):628–34. doi:10.5588/ijtld.10.0555.
4. Kenyon TA, Creek T, Laserson K, Makhwa M, Chimidza N, Mwasekaga M et al. Risk factors for transmission of Mycobacterium tuberculosis from HIV-infected tuberculosis patients, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(10):843–50. PMID:12365569.
5. Klausner JD, Ryder RW, Baende E, Lelo U, Williams JC, Ngamboli K et al. Mycobacterium tuberculosis in household contacts of human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients with active

- pulmonary tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis.* 1993;168(1):106–11. doi:10.1093/infdis/168.1.106.
6. Bokhari SY, Ahmad A, Shaikh MY, Ahmad I. A study of tuberculosis contacts. *J Pak Med Assoc.* 1987;37(2):48–52. PMID:3106664.
 7. Biraro IA, Kimuda S, Egesa M, Cose S, Webb EL, Joloba M et al. The use of interferon gamma inducible protein 10 as a potential biomarker in the diagnosis of latent tuberculosis infection in Uganda. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146098. doi:10.1371/journal.pone.0146098.
 8. Rutherford ME, Nataprawira M, Yulita I, Apriani L, Maharani W, van Crevel R et al. QuantiFERON(R)–TB Gold In–Tube assay vs. tuberculin skin test in Indonesian children living with a tuberculosis case. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):496–502. doi:10.5588/ijtld.11.0491.
 9. Tornee S, Kaewkungwal J, Fungladda W, Silachamroon U, Akarasewi P, Sunakorn P. Risk factors for tuberculosis infection among household contacts in Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004;35(2):375–83. PMID:15691140.
 10. Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, Galea J, Lecca L, Calderon R et al. Bacillus Calmette–Guerin and isoniazid preventive therapy protect contacts of patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(7):853–9. doi:10.1164/rccm.201310-1896OC.
 11. Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research. Risk of tuberculosis among contacts of isoniazid–resistant and isoniazid–susceptible cases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(6):782–8. doi:10.5588/ijtld.09.0327.
 12. Radhakrishna S, Frieden TR, Subramani R, Santha T, Narayanan PR, Indian Council of Medical Research. Additional risk of developing TB for household members with a TB case at home at intake: a 15–year study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(3):282–8. PMID:17352093.
 13. Narain R, Nair SS, Rao GR, Chandrasekhar P. Distribution of tuberculous infection and disease among households in a rural community. *Bull World Health Organ.* 1966;34(4):639–54. PMID:5296386.
 14. WHO Tuberculosis Chemotherapy Centre. An investigation of household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis amongst the Kikuyu in Kiambu, Kenya. *Bull World Health Organ.* 1961;25(6):831–50. PMID:20604103.
 15. Andrews RH, Devadatta S, Fox W, Radhakrishna S, Ramakrishnan CV, Velu S. Prevalence of tuberculosis among close family contacts of tuberculous patients in South India, and influence of segregation of the patient on early attack rate. *Bull World Health Organ.* 1960;23:463–510. PMID:13683486.
 16. Loudon RG, Williamson J, Johnson JM. An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954–1955. *Am Rev Tuberc.* 1958;77(4):623–43. doi:10.1164/artpd.1958.77.4.623.
 17. Lewinsohn DA, Zalwango S, Stein CM, Mayanja–Kizza H, Okwera A, Boom WH et al. Whole blood interferon–gamma responses to Mycobacterium tuberculosis antigens in young household contacts of persons with tuberculosis in Uganda. *PLoS One.* 2008;3(10):e3407. doi:10.1371/journal.pone.0003407.
 18. Triasih R, Robertson C, Duke T, Graham SM. Risk of infection and disease with Mycobacterium tuberculosis among children identified through prospective community–based contact screening in Indonesia. *Trop Med Int Health.* 2015;20(6):737–43. doi:10.1111/tmi.12484.
 19. Amanullah F, Ashfaq M, Khowaja S, Parekh A, Salahuddin N, Lotia–Farrukh I et al. High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug–resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(5):520–7. doi:10.5588/ijtld.13.0593.
 20. Ma N, Zalwango S, Malone LL, Nsereko M, Wampande EM, Thiel BA et al. Clinical and epidemiological characteristics of individuals resistant to M. tuberculosis infection in a longitudinal TB household contact study in Kampala, Uganda. *BMC Infect Dis.* 2014;14:352. doi:10.1186/1471-2334-14-352.
 21. Rathi SK, Akhtar S, Rahbar MH, Azam SI. Prevalence and risk factors associated with tuberculin skin test positivity among household contacts of smear–positive pulmonary tuberculosis cases in Umerkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(10):851–7. PMID:12365570.
 22. Lienhardt C, Fielding K, Sillah J, Tunkara A, Donkor S, Manneh K et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub–Saharan Africa: a contact study in The Gambia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(4):448–55. doi:10.1164/rccm.200212-1483OC.
 23. Jones–Lopez EC, White LF, Kirenga B, Mumbowa F, Ssebidiandi M, Moine S et al. Cough aerosol cultures of Mycobacterium tuberculosis: Insights on TST / IGRA discordance and transmission dynamics. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138358. doi:10.1371/journal.pone.0138358.

24. Whalen CC, Zalwango S, Chiunda A, Malone L, Eisenach K, Joloba M et al. Secondary attack rate of tuberculosis in urban households in Kampala, Uganda. *PLoS One*. 2011;6(2):e16137. doi:10.1371/journal.pone.0016137.
25. Kifai EJ, Bakari M. Mantoux skin test reactivity among household contacts of HIV-infected and HIV un-infected patients with sputum smear positive TB in Dar es Salaam, Tanzania. *East Afr J Public Health*. 2009;6(2):211–8. doi:10.4314/eajph.v6i2.51786.
26. Nunn P, Mungai M, Nyamwaya J, Gicheha C, Brindle RJ, Dunn DT et al. The effect of human immunodeficiency virus type-1 on the infectiousness of tuberculosis. *Tuber Lung Dis*. 1994;75(1):25–32. doi:10.1016/0962-8479(94)90098-1.
27. Espinal MA, Perez EN, Baez J, Henriquez L, Fernandez K, Lopez M et al. Infectiousness of Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet*. 2000;355(9200):275–80. doi:10.1016/S0140-6736(99)04402-5.
28. Hesselting AC, Mandalakas AM, Kirchner HL, Chegou NN, Marais BJ, Stanley K et al. Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. *Thorax*. 2009;64(10):840–6. doi: 10.1136/thx.2007.085340.
29. Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones-Lopez EC, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa RD et al. Tuberculosis in household contacts of infectious cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):887–98. doi:10.1093/aje/kwg227.
30. Lees AW, Allan GW, Smith J, Tyrrell WF. Pulmonary tuberculosis in contacts: a ten year survey. *Dis Chest*. 1961;40:516–21. doi:10.1378/chest.40.5.516.
31. Ahmad Khan F, Verkuil S, Parrish A, Chikwava F, Ntuny R, El-Sadr W et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV: not as great as hoped. *AIDS*. 2014;28(10):1463–72. doi:10.1097/QAD.0000000000000278.
32. Calnan M. Developing strategies for TB screening among HIV-infected and HIV-uninfected pregnant and postpartum women in Swaziland. In: 47th World Conference on Lung Health, Liverpool, United Kingdom. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2016.
33. Hanifa Y, Fielding K, Chihota V, Ndlovu N, Karstaedt A, Adonis L et al. Evaluation of WHO 4-symptom tool to rule out TB: Data from the XPHACTOR Study. *Topics Antiviral Med*. 2015;23:372–3.
34. Kufa T, Mngomezulu V, Charalambous S, Hanifa Y, Fielding K, Grant AD et al. Undiagnosed tuberculosis among HIV clinic attendees: association with antiretroviral therapy and implications for intensified case finding, isoniazid preventive therapy, and infection control. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(2):e22–8. doi:10.1097/QAI.0b013e318251ae0b.
35. LaCourse SM, Cranmer LM, Matemo D, Kinuthia J, Richardson BA, John-Stewart G et al. Tuberculosis case finding in HIV-infected pregnant women in Kenya reveals poor performance of symptom screening and rapid diagnostic tests. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(2):219–27. doi:10.1097/QAI.0000000000000826.
36. Nguyen DT, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang LY, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(2):211–7. doi:10.5588/ijtld.15.0705.
37. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9944):682–90. doi:10.1164/rccm.201508-1595OC.
38. den Boon S, White NW, van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Lombard CJ et al. An evaluation of symptom and chest radiographic screening in tuberculosis prevalence surveys. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(8):876–82. PMID:16898372.
39. Adetifa IM, Kendall L, Bashorun A, Linda C, Omoleke S, Jeffries D et al. A tuberculosis nationwide prevalence survey in Gambia, 2012. *Bull World Health Organ*. 2016;94(6):433–41. doi:10.2471/BLT.14.151670.
40. Ayles H, Schaap A, Nota A, Sismanidis C, Tembwe R, De Haas P et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PLoS One*. 2009;4(5):e5602. doi:10.1371/journal.pone.0005602.
41. Corbett EL, Zezai A, Cheung YB, Bandason T, Dauya E, Munyati SS et al. Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):13–21. doi:10.2471/BLT.08.055467.

42. van't Hoog AH, Meme HK, Laserson KF, Agaya JA, Muchiri BG, Githui WA et al. Screening strategies for tuberculosis prevalence surveys: the value of chest radiography and symptoms. *PLoS One*. 2012;7(7):e38691. doi:10.1371/journal.pone.0038691.
43. Datta M, Radhamani MP, Sadacharam K, Selvaraj R, Rao DL, Rao RS et al. Survey for tuberculosis in a tribal population in North Arcot District. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(3):240–9. PMID:11326823.
44. Gopi PG, Subramani R, Radhakrishna S, Kolappan C, Sadacharam K, Devi TS et al. A baseline survey of the prevalence of tuberculosis in a community in South India at the commencement of a DOTS programme. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(12):1154–62. PMID:14677890.
45. Kapata N, Chanda-Kapata P, Ngosa W, Metitiri M, Klinkenberg E, Kalisvaart N et al. The prevalence of tuberculosis in Zambia: results from the first national TB prevalence survey, 2013–2014. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146392. doi:10.1371/journal.pone.0146392.
46. Ministry of Health. Report National TB Prevalence Survey, 2002 Cambodia. Phnom Penh: National Tuberculosis Control Programme, 2005 (https://niph.org.kh/niph/uploads/library/pdf/OT019_National_TB_Prevalence_Survey_2002_Cambodia.pdf).
47. Ministry of Health. Report on National TB Prevalence Survey 2009–2010. Nay Pyi Taw: Department of Health; 2012 (https://www.myanmarhsc.org/wp-content/uploads/2019/09/prevalence_report.pdf).
48. Senkoro M, Mfinanga S, Egwaga S, Mtandu R, Kamara DV, Basra D et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis in adult population of Tanzania: a national survey, 2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1014–21. doi:10.5588/ijtld.15.0340.
49. Kebede AH, Alebachew Z, Tsegaye F, Lemma E, Abebe A, Agonafir M et al. The first population-based national tuberculosis prevalence survey in Ethiopia, 2010–2011. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):635–9. doi:10.5588/ijtld.13.0417.
50. Law I, Sylavanh P, Bounmala S, Nzabintwali F, Paboriboune P, Iem V et al. The first national tuberculosis prevalence survey of Lao PDR (2010–2011). *Trop Med Int Health*. 2015;20(9):1146–54. doi:10.1111/tmi.12536.
51. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, Seedat F, Gurung T et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(38):1–678. doi:10.3310/hta20380.
52. Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011;6(3):e17984. doi:10.1371/journal.pone.0017984.
53. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N et al. Quantitative IFN- γ and IL-2 response associated with latent tuberculosis test discordance in HIV-infected pregnant women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(12):1421–8.
54. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WD, Stevens WS et al. High incidence of latent tuberculosis infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):647–53. doi:10.5588/ijtld.14.0759.
55. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9944):682–90.
56. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in diagnosis of latent tuberculosis infection in a high TB-burden setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539. doi:10.1371/journal.pone.0169539.
57. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):1269–78. doi:10.1016/S1473-3099(16)30216-X.
58. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684>).
59. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):715–22. doi:10.1086/520983.

60. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM et al. Pediatric tuberculosis in Italian children: epidemiological and clinical data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6). doi:10.3390/ijms17060960.
61. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):13– 8. PMID:16466031.
62. 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. *New Engl J Med.* 2018;379(5):440–53. doi:10.1056/NEJMoa1714283.
63. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah, J et al. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children. *N Engl J Med.* 2018;379:454–63. doi:10.1056/NEJMoa1714284.
64. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):689–97. doi:10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00003.
65. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):445–49. doi:10.1164/rccm.200404-478OC.
66. Feller EC. The biological standardization of Insulin. *J R Statist Soc.* 1941;7(1):1–54. doi:10.2307/2983630.
67. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>).
68. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis, *N Engl J Med.* 2019;380(11):1001–11. doi:10.1056/NEJMoa1806808.
69. Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Comparison of 3-month regimen of weekly rifapentine plus isoniazid with daily isoniazid monotherapy for treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. 2017.
70. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(6):419–28. doi:10.7326/M14-1019.
71. Shepardson D, MacKenzie WR. Update on cost-effectiveness of a 12-dose regimen for latent tuberculosis infection at new rifapentine prices. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(6):751. doi:10.5588/ijtld.14.0052.
72. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011;365(1):11– 20. doi:10.1056/NEJMoa1005136.
73. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS.* 2016;30(10):1607–15. doi:10.1097/QAD.0000000000001098.
74. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2155–66. doi:10.1056/NEJMoa1104875.
75. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247–55. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
76. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>).
77. Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol.* 1999;18(6):392–9. doi:10.1191/096032799678840237.
78. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use – safety report. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(1):127– 9; discussion:160–2. doi:10.1097/00006454-199701000-00036.
79. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(1):118–33; discussion:123–6. doi:10.1097/00006454-199701000-00034.
80. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. Safety announcement. Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2018 (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>).

81. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Amsterdam: European Medicines Agency; 2019 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-and-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-and-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-or-restrictions-quinolone-and-fluoroquinolone-antibiotics_en.pdf).
82. Acar S, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun T, Kapal YC. Pregnancy outcomes following quinolone and fluoroquinolone exposure during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2019;85:65–74. doi:10.1016/j.reprotox.2019.02.002.
83. Levofloxacin. Lactation Datab_Drugsase (LactMed®). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2021 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501002/>).
84. Active TB drug-safety monitoring and management (aDSM). Geneva: World Health Organization; 2024 ([https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/diagnosis-treatment/treatment-of-drug-resistant-tb/active-tb-drug-safety-monitoring-and-management-\(adsm\)](https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/diagnosis-treatment/treatment-of-drug-resistant-tb/active-tb-drug-safety-monitoring-and-management-(adsm))).

Додаток 5. Короткий огляд неопублікованих досліджень (PICO 10)

A5.1 Короткий огляд клінічних досліджень ТВ СНАМР та V-QUIN

Дослідження профілактичного лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю у дітей (ТВ СНАМР): Ефективність та безпека профілактичного лікування левофлоксацином для дітей та підлітків з туберкульозом з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ). Автор: Аннеке Хесселінг⁷

Дослідження профілактичного лікування МЛС-ТБ (V-QUIN): Левофлоксацин у порівнянні з плацебо для лікування туберкульозної інфекції у контактних осіб пацієнтів з МЛС-ТБ. Автор: Грег Фокс⁸

Методи

ТВ СНАМР: Кластерне подвійне сліпе групове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази для оцінки ефективності та безпечності 6-місячного курсу щоденного прийому левофлоксацину (6Lfx) в якості профілактичного лікування туберкульозу (ПЛТ) у дітей, які є контактними особами пацієнтів з МЛС-ТБ. Протокол дослідження зареєстровано в реєстрі клінічних досліджень, затверджених ВООЗ (ISRCTN (Міжнародний стандартний номер рандомізованого контрольованого клінічного випробування) 92634082; <https://doi.org/10.1186/ISRCTN92634082>).

V-QUIN: Подвійне сліпе паралельне групове рандомізоване контрольоване дослідження для порівняння 6-місячної схеми щоденного прийому левофлоксацину (6Lfx) з плацебо для лікування ТБІ. Метою дослідження було визначення ефективності левофлоксацину (Lfx) у запобіганні розвитку бактеріологічно підтвердженого ТБ. Дослідження було проспективно зареєстровано в Реєстрі клінічних випробувань Австралії та Нової Зеландії (ACTRN 12616000215426; <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=369817>).

Цілі за завдання дослідження ТВ СНАМР

Основне завдання: Оцінити ефективність щоденного прийому Lfx впродовж 24 тижнів (15-20 мг/кг) для захворювання на туберкульоз серед дітей, які контактують з дорослими, хворими на МЛС-ТБ, у домогосподарствах.

Другорядні завдання:

1. Чи має Lfx прийнятну токсичність та переносимість у дітей?
2. Чи подібна прихильність до лікування у групах дослідження?
3. Чи є Lfx економічно ефективним та прийнятним для профілактики МЛС-ТБ у дітей, які є побутовими контактними особами?
4. Чи існують відмінності щодо резистентності до Lfx між групами дослідження у дітей, які є інцидентними випадками ТБ?

Цілі та завдання дослідження V-QUIN

Основне завдання: Оцінити ефективність застосування Lfx протягом 6 місяців у порівнянні з плацебо для профілактики захворювання на туберкульоз серед побутових контактів пацієнтів з МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які мають туберкульозну інфекцію.

⁷ Університет Стелленбош, Кейптаун, Південна Африка

⁸ Сіднейський університет, Сідней, Австралія

Другорядні завдання: оцінити:

1. частоту виникнення небажаних явищ 3-4 ступеня
2. смертність
3. прихильність до лікування (прийом > 80% доз за < 270 днів)
4. рентабельність
5. надбану стійкість до Lfx

Інтервенція

ТВ ШАМП: порівняння результатів 24 тижнів щоденного прийому Lfx (15-20 мг/кг, максимум 750 мг) з результатами 24 тижнів щоденного прийому плацебо.

V-QUIN: 180 днів самостійного перорального прийому Lfx або нерозпізаного плацебо один раз на день. Таблетки видавали кожні 4 тижні, а підрахунок таблеток проводили під час кожного візиту. Добовий діапазон дозування становив 10-15 мг/кг для дорослих і 15-20 мг/кг для дітей, максимальна доза - 750 мг.

Відповідність критеріям у дослідженні ТВ ШАМП

Дослідження проводилося в міських та сільських районах п'яти провінцій Південної Африки, країни з високим рівнем захворюваності на ТБ, ТБ/ВІЛ та МЛС-ТБ/Риф-ТБ. Діти вважалися придатними для участі в дослідженні, якщо вони відповідали всім критеріям включення та жодному з критеріїв виключення, згідно з визначеним нижче.

Критерії включення дитини або підлітки

- дитина або підліток віком до 18 років, які є побутовим контактом дорослого індексного пацієнта з МЛС-ТБ (як зазначено в критеріях включення для дорослих с МЛС-ТБ) (до версії 2.0 протоколу включалися тільки діти віком до 5 років)
- основне місце проживання в домогосподарстві дорослого індексного пацієнта з МЛС-ТБ або будь-якої контактної особи, що призводить до значного впливу на дитину.
- згода одного з батьків або законного представника на тестування на ВІЛ
- згода одного з батьків або законного представника на включення в дослідження
- згода, отримана від будь-якої дитини або підлітки ≥ 7 років
- якщо дитині > 5 років і < 18 років, вона повинна мати позитивний результат квантиферонового аналізу крові на туберкульоз (IGRA) (Quantiferon-Gold Plus, Qiagen) перед включенням, якщо тільки вона не є ВІЛ-позитивною. Діти віком до 5 років відповідають критеріям включення незалежно від результатів IGRA. Всі ВІЛ-позитивні діти віком до 18 років відповідають критеріям включення незалежно від результатів IGRA.

Критерії виключення дитини або підлітки

- захворювання на ТБ під час включення
- наразі приймають ІНН або фторхінолони (наприклад, Lfx, моксифлоксацин, офлоксацин або ципрофлоксацин) протягом ≥ 14 днів. ПЛТ може бути перерваним за умови, що дитина або підліток будуть залучені до дослідження якнайшвидше
- лікування ТБ впродовж останніх 12 місяців
- відомо про одночасний контакт з чутливим до ІНН (включаючи монорезистентність до рифампіцину [RIF]) індексним пацієнтом
- вага < 3,0 кг
- позитивний тест на вагітність під час включення (жінкам, які завагітніли під час дослідження, дозволяється продовження лікування в рамках дослідження)
- ≤ 6 місяців після пологів

Критерії включення для дорослих індексних пацієнтів

- вік ≥ 18 років

- бактеріологічно підтверджений ТБ легень, діагностований за аналізом мокротиння, лікування МЛС-ТБ розпочато протягом останніх 6 місяців
- генотипічна або фенотипічна резистентність до INH та рифампіцину (RIF). Якщо пацієнт протестований лише за допомогою Xpert MTB/RIF або MTB/RIF Ultra чи інших затверджених молекулярних тестів, наприклад, лінійного зондового аналізу, індексний випадок може бути включений, якщо він резистентний до RIF, без інших підтверджених ТМЧ; тобто підтвердження резистентності як до RIF, так і до INH не вимагається
- письмова інформована згода індексного пацієнта (або близького родича, якщо індексний пацієнт помер до завершення скринінгу)
 - принаймні 1 побутовий контакт віком до 18 років, який, за повідомленнями, перебував у тому самому домогосподарстві, що й дорослий індексний випадок, протягом останніх 6 місяців.

Критерії виключення для дорослих індексних пацієнтів

- МЛС-ТБ з підтвердженою генотипічною або фенотипічною резистентністю до фторхінолонів (версія протоколу 3.0).

Відповідність критеріям у дослідженні V-QUIN

Дослідження проводилося у В'єтнамі, який належить до країн з високим рівнем захворюваності на ТБ та МЛС-ТБ/Риф-ТБ. Учасників набирали в міських та сільських районах у 10 провінціях. На ділянках дослідження здійснювалося стандартне програмне лікування лікарсько-стійкого туберкульозу в рамках Національної програми боротьби з туберкульозом (НПТ).

Критерії включення для рандомізації

- всі вікові категорії (учасники віком до 15 років були включені лише протягом останніх 6 місяців набору відповідно до вимог місцевої інституційної наглядової ради)
- або:
 - (1) позитивна туберкулінова шкірна проба (ТШП), що визначається як (а) ≥ 10 мм при першому зчитуванні; (б) нова конверсія ТШП при другому зчитуванні (≥ 10 мм при другому зчитуванні та збільшення на ≥ 6 мм при другому зчитуванні порівняно з першим зчитуванням), АБО
 - (2) будь-який розмір ТШП, якщо відомо про ВІЛ-позитивний статус або тяжкий ступінь недоїдання (індекс маси тіла < 16 кг/м²).

Критерії виключення

- наявне захворювання на ТБ
- відома вагітність
- нездатність приймати ліки оральним шляхом
- вага тіла < 3 кг
- небажання або нездатність брати участь у подальшому спостереженні
- годування грудьми
- відома алергія на фторхінолонові антибіотики або наявність в анамнезі тяжкої тендінопатії, пов'язаної з фторхінолонами
- прийом іншого лікарського засобу, який, як повідомлялося, збільшує серцевий інтервал QTc
- задокументоване попереднє лікування МЛС-ТБ
- задокументоване лікування антибіотиками, активними відносно МЛС-ТБ, протягом попередніх місяців
- попередня тяжка реакція на туберкулін у вигляді появи пухирів
- термінальна стадія печінкової недостатності (клас С за шкалою Чайлда-П'ю)
- діаліз-залежне хронічне захворювання нирок
- базовий аналіз функції печінки: аспартатамінотрансфераза або аланінамінотрансфераза втричі перевищує верхню межу норми
- ниркові проби демонструють термінальну стадію захворювання нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв)
- рівень тромбоцитів $< 50 \times 10^9$ клітин/л
- сегмент QT на базовій електрокардіограмі > 450 мс (дорослі)

Рандомізація та процедура дослідження

ТВ ШАМР: Усі діти в домогосподарстві, які відповідали критеріям включення, отримували один і той самий препарат (або всі Lfx, або всі плацебо). Домогосподарства були рандомізовані (розподілені випадковим чином) на групи прийому Lfx або плацебо. Розподіл проводився за допомогою комп'ютера, і домогосподарства мали рівні шанси опинитися в будь-якій групі. У цьому «подвійному сліпому» дослідженні ані діти (або їхні сім'ї), ані дослідники не знали, чи були таблетки, які приймала кожна дитина, Lfx або плацебо.

На початковому етапі проводилася рентгенографія органів грудної клітки (передньо-задній та боковий знімки), і якщо на рентгенограмі були виявлені ознаки туберкульозу або якщо дитина мала будь-які симптоми чи ознаки, що вказували на туберкульоз, у неї проводився забір матеріалу для мікобактеріологічного обстеження. Тестування на ВІЛ та IGRA проводилося всім дітям на початковому етапі, а для дітей віком 5-17 років результат був обов'язковою вимогою включення до програми. Тест на вагітність проводився на початковому етапі для всіх учасниць, у яких почалася менструація. Всі діти на початковому етапі здавали загальний аналіз крові, проводилося визначення рівня аланінамінотрансферази та білірубину. Дітей спостерігали на 4, 8, 12, 16, 24, 48 і 72 тижнях, а також під час додаткових позапланових візитів за клінічними показаннями. Під час кожного візиту діти проходили клінічне обстеження на наявність симптомів та ознак туберкульозу, нового впливу туберкульозу та ознак будь-яких небажаних явищ, пов'язаних з прийомом ліків. Прихильність до лікування оцінювалася кількісно за допомогою повернення та підрахунку таблеток, щоденників лікування та опитувальників. Під час кожного візиту вимірювали вагу та зріст, документували всі супутні ліки, а також реєстрували всі амбулаторні та стаціонарні медичні візити. За необхідності щомісяця коригували дозу ліків. Рентгенографія органів грудної клітки (передньо-задній та боковий знімки) проводилася на початковому етапі, а також через 12 і 48 тижнів і в будь-який час, якщо виникало клінічно-обґрунтоване занепокоєння. Відбиралися два зразки з дихальних шляхів для мікобактеріологічного дослідження, якщо дитина мала будь-які симптоми або ознаки, що вказували на ТБ, або якщо у неї були відхилення від норми в результатах ТМЧ. Відбір зразків у разі підозри на туберкульоз здійснювався або шляхом індукованого відкашлювання мокротиння, або шляхом шлункової аспірації у дітей віком до 5 років, тоді як у дітей віком ≥ 5 років рекомендували здавати зразок мокротиння, що відкашлюється самостійно. Зразки у разі підозри на позалегеновий туберкульоз брали відповідно до локалізації захворювання. Усі зразки досліджували за допомогою мікроскопії мазка, Xpert MTB/RIF Ultra та мікобактеріального посіву. У всіх ізолятів мікобактерій визначали чутливість до препаратів першого та другого ряду генотипічними та фенотипічними методами.

V-QUIN: Учасники були розподілені в паралельні групи у співвідношенні 1:1 за принципом блочного дизайну з перестановкою блоків різного розміру, стратифіковані за областями. Послідовність розподілу була прихована до рандомізації. У межах одного домогосподарства учасники отримували однакову схему лікування, якщо вони були включені з різницею в межах 90 днів, щоб уникнути ефекту контамінації.

Протягом 6-місячного періоду лікування учасники щомісяця відвідували клініку для оцінки токсичності та підтримки прихильності до лікування. Пацієнтам також телефонували між запланованими візитами, кожні 2 тижні. Після лікування учасники відвідували контрольні сесії для оцінки випадків ТБ за допомогою скринінгу симптомів і ТМЧ через 6, 12, 18, 24 і 30 місяців. Крім того, кожні 3 місяці під час спостереження пацієнтам проводили телефонні інтерв'ю на предмет виявлення симптомів захворювання. Під час спостереження учасників із симптомами, що відповідають ТБ, або з відхиленнями за результатами рентгенографії, просили здати три зразки мокротиння для дослідження на Xpert MTB/RIF та рідкого посіву. Після 30-місячного періоду спостереження (до 134 тижня) учасників попросили здати один зразок мокротиння для тестування на Xpert MTB/RIF. Особи з діагнозом ТБ отримували лікування за стандартною схемою першого або другого ряду відповідно до національних рекомендацій та профілю медикаментозної чутливості (за наявності).

Встановлення результату

ТВ ШАМР: Первинною кінцевою точкою ефективності був випадок захворювання на ТБ (бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований) або смерть від ТБ під час 48-тижневого дослідження після рандомізації, з додаванням 6-тижневого періоду, тобто до 54-го тижня. Заздалегідь визначеною основною вторинною кінцевою точкою безпеки були небажані явища (НЯ) ступеню ≥ 3 , оцінені дослідником, який проводив дослідження, як такі, що принаймні можливо пов'язані з досліджуваним лікуванням. Інші вторинні кінцеві точки включали:

- захворювання на ТБ до 72-го тижня
- смертність від усіх причин

- будь-які НЯ ступеню ≥ 3 від початку досліджуваного лікування до 30 днів після прийому останньої дози досліджуваного лікарського засобу
- серйозні НЯ до 30 днів після прийому останньої дози досліджуваного лікарського засобу
- припинення досліджуваного лікування через НЯ
- окремі попередньо визначені НЯ від початку лікування до 30 днів після прийому останньої дози досліджуваного лікарського засобу, якщо не зазначено інше (артрит, артралгія, тендинопатія під час загального спостереження у дослідженні, периферична нейропатія, ефекти з боку центральної нервової системи, сильні висипання/шкірні реакції та медикаментозна гарячка)
- прихильність до лікування.

Випадки туберкульозу та причини смерті встановлювалися незалежним комітетом з оцінки кінцевих точок, який не був обізнаний про рандомізований розподіл лікування, відповідно до всіх наявних клінічних, рентгенологічних, мікробіологічних та молекулярних даних згідно зі стандартними міжнародними консенсусними визначеннями випадків захворювання.

V-QUIN: Результати були представлені для кожного учасника. Первинною кінцевою точкою дослідження був бактеріологічно підтверджений ТБ, визначений як позитивна ідентифікація *M. tuberculosis* культуральним методом або за допомогою молекулярної експрес-діагностики, рекомендованої ВООЗ, з тісним взаємозв'язком з клінічними та/або рентгенологічними ознаками захворювання на ТБ. Первинний результат визначався експертною клінічною групою, яка працювала зі знеособленими даними щодо розподілу на групи.

Вторинні кінцеві точки включали всі форми ТБ (бактеріологічно підтверджені або клінічно ймовірні), завершення терапії, припинення лікування через небажані явища, небажані явища 3 або 4 ступеня, смерть від будь-якої причини, крім насильства, нещасного випадку, або набута резистентність до протитуберкульозних препаратів порівняно з індексним ізолятом. Завершення лікування визначалося як прийом щонайменше 80% доз протягом 270 днів після початку терапії. Вторинні результати щодо безпеки визначалися експертною клінічною групою, яка працювала зі знеособленими даними щодо розподілу на групи.

Статистичні методи ТВ СНАМР

Розмір вибірки

У початкових розрахунках розміру вибірки передбачалося 50% зниження захворюваності на туберкульоз через 48 тижнів (тобто 50% ефективність Lfx), з 7% у контрольній групі до 3,5% у групі Lfx. Початково розрахований розмір вибірки становив 1 556 учасників, що забезпечило б 80% потужності дослідження при 5% двосторонньому рівні значущості, припускаючи, що в середньому на одне домогосподарство припадало по два учасники; кореляція між домогосподарствами становила 0,10, при цьому 10% втрачалися для подальшого спостереження. У травні 2019 року, після обговорення з Керівним комітетом дослідження та Незалежним комітетом з моніторингу даних, цільовий обсяг вибірки було зменшено до 1 009 осіб відповідно до припущення про ефективність 60% для Lfx (інші припущення залишилися незмінними). Це припущення було визнано таким, що відповідає результатам мета-аналізу, проведеного Максом та іншими (Marks et al.) (2017, doi:10.1093/cid/cix208).

Статистичні аналізи

- первинний аналіз ефективності включав усіх рандомізованих учасників, за винятком тих, хто пізніше не пройшов скринінг у зв'язку з туберкульозом на початковому етапі (модифікована популяція пацієнтів, які розпочали лікування (mITT));
- заздалегідь визначене \pm 6-тижневе вікно, що дозволяє здійснити дослідницький візит на 48 тижні, а час подальшого спостереження цензурується на 54 тижні;
- регресія Кокса, використана для оцінки співвідношення ризику часу до кінцевої точки ТБ при застосуванні Lfx порівняно з плацебо, з урахуванням кластеризації домогосподарств та з поправкою на місцевість і вікову групу;
- аналіз безпеки включав усіх рандомізованих учасників, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, та порівняння часу до виникнення першого явища між групами лікування; та
- аналіз індивідуальних даних пацієнтів та байєсівський аналіз: ТВ-СНАМР та V-QUIN

V-QUIN

Розмір вибірки

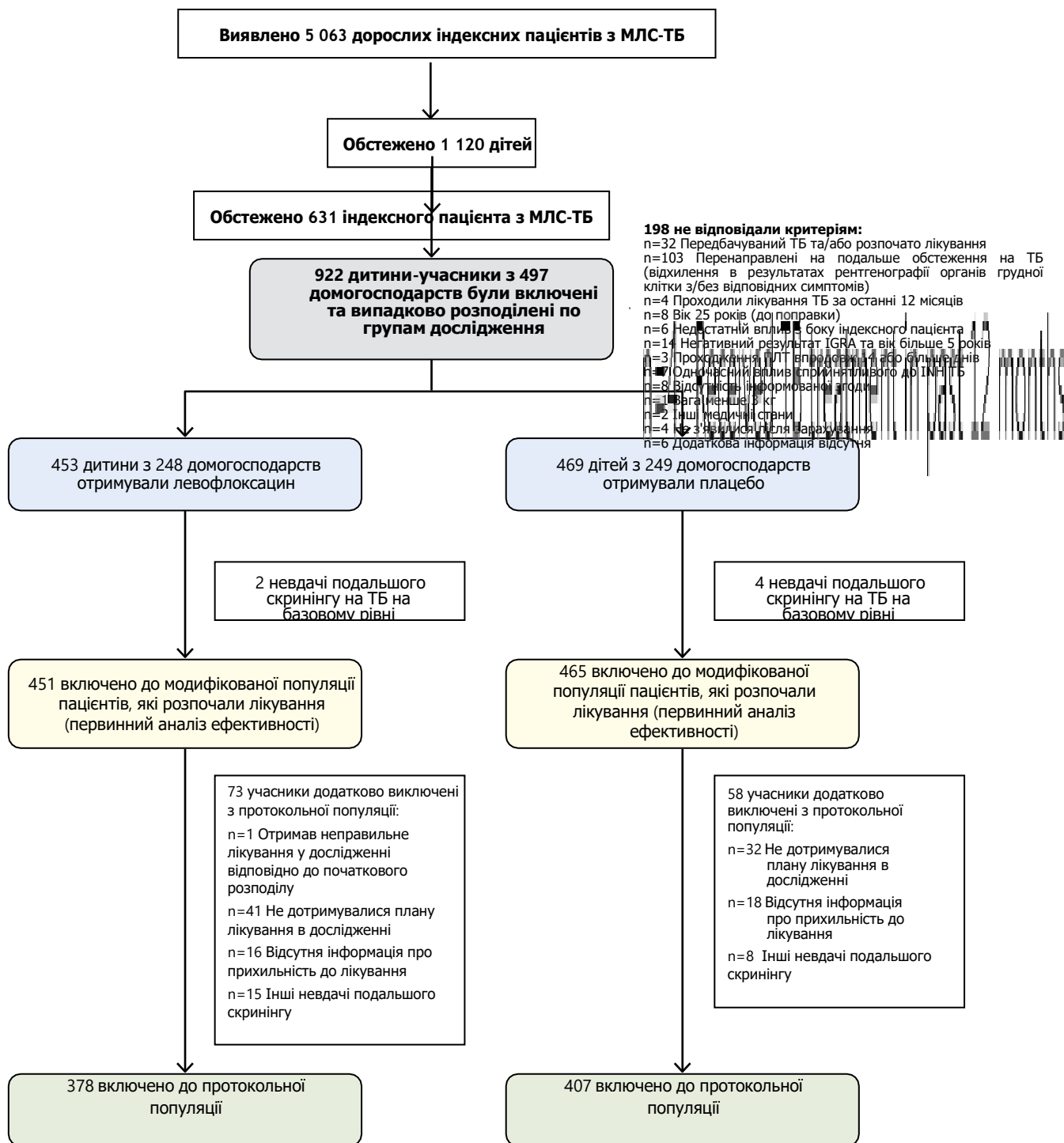
Очікувалося, що ризик виникнення ТБ у групі плацебо становитиме 3% протягом періоду спостереження, а в групі лікування очікувалося зниження захворюваності на ТБ при прийомі Lfx на 70%, виходячи з оцінок ефективності прийому ізоніазиду при ЛС-ТБ. Розмір вибірки було збільшено, щоб врахувати 17% резистентність до ПТП серед пацієнтів з Риф/МЛС-ТБ у В'єтнамі, 10% рівень відсіву та дизайн-ефект 1,04 на рівні району та 1,07 на рівні домогосподарства. Для визначення переваги необхідний розмір вибірки становив 1 003 особи на кожну групу на основі двостороннього альфа-рівня 0,05 та потужності 80%, що дозволило провести кластеризацію на рівні районів та домогосподарств.

Статистичні аналізи

- Аналіз проводився згідно з планом. Розподіл на групи був сліпим до завершення аналізу. Первинний аналіз включав популяцію пацієнтів, які розпочали лікування (ІТТ). Аналіз ІТТ також проводився щодо вторинних (комбінованих) результатів бактеріологічно підтвердженого або клінічно вірогідного ТБ та смертності від усіх причин. Популяція за протоколом включала всіх рандомізованих учасників, які завершили щонайменше 80% призначеного їм лікування. З модифікованої популяції пацієнтів, які розпочали лікування (mITT), були виключені контакти пацієнтів з Риф-ТБ та учасники, які не розпочали терапію.
- Проміжний аналіз безпеки був проведений для оцінки частоти небажаних явищ 3 і 4 ступеня після того, як 600 контактних осіб завершили 6-місячний курс терапії. Попередньо визначений вторинний байєсівський аналіз був проведений для оцінки частоти підтвердженого або клінічно ймовірного туберкульозу на 54 тижні.
- Коефіцієнти частоти та 95% довірчі інтервали (95% ДІ) були оцінені за допомогою маргінальної пуассонівської регресійної моделі, підігнаної за допомогою узагальнених оціночних рівнянь.
- Для первинного та вторинного аналізів був проведений повний аналіз випадку.

Рис. А5.1. Схема розподілу учасників дослідження

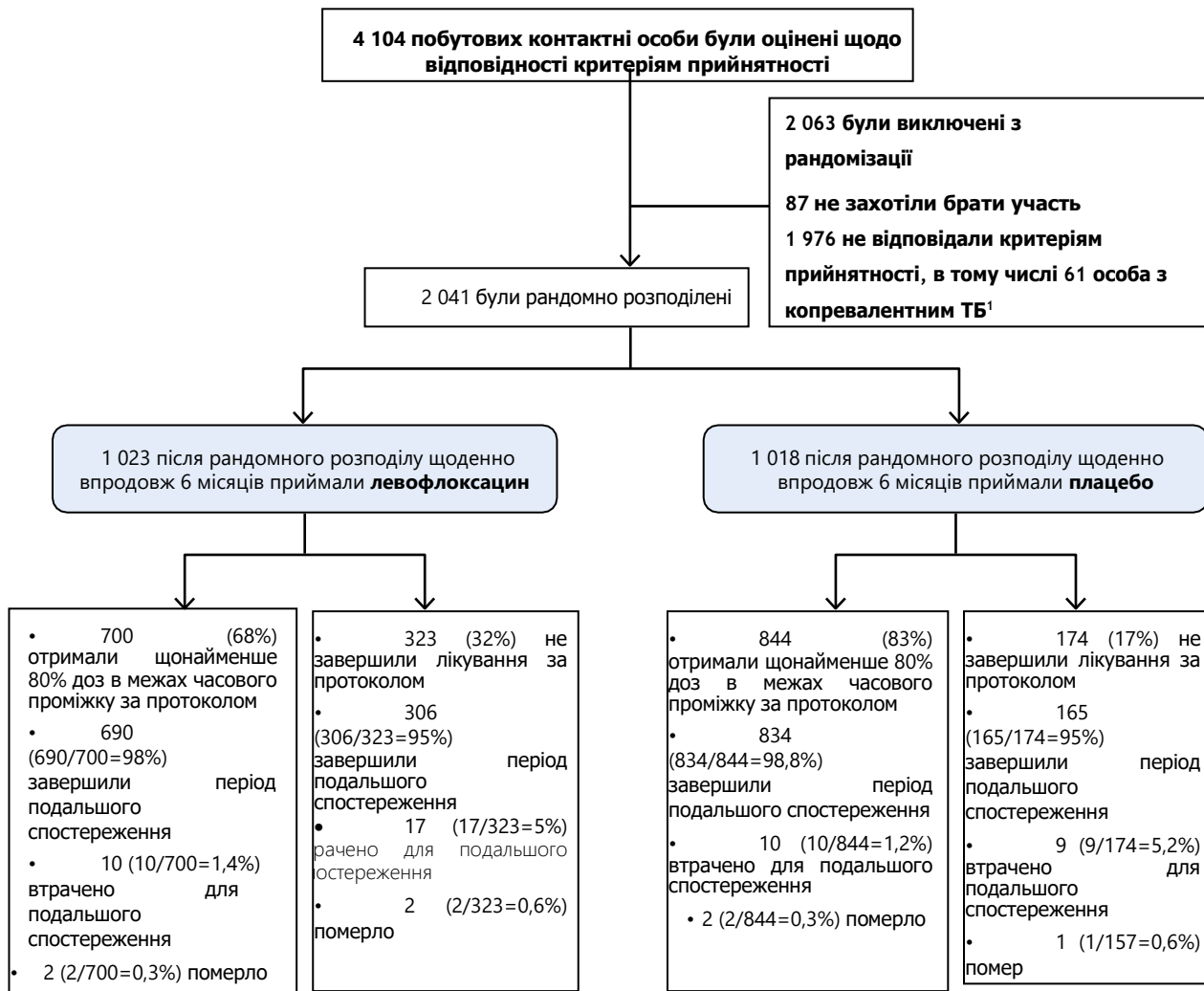
ТВ CHAMP: Огляд включення, рандомізації та аналізу дітей, які є побутовими контактами пацієнтів з МЛС-ТБ



МЛС-ТБ - туберкульоз з множинною лікарською стійкістю; ТБ - туберкульоз; IGRA - аналіз на вивільнення інтерферону-γ; INH – ізоніазид.

З 5 063 ідентифікованих дорослих індексних пацієнтів 631 пройшли скринінг. Інші індексні пацієнти не підлягали скринінгу, оскільки не відповідали наступним критеріям прийнятності: дослідницька група не змогла встановити контакт з індексним пацієнтом, індексний пацієнт помер або переїхав, індексний пацієнт був молодше 18 років, індексний пацієнт мав монорезистентний Риф-ТБ, перебував на лікуванні більше 6 місяців, мав позалегеновий туберкульоз, або в домогосподарстві не було дітей віком до 5 років, які перебували там впродовж останніх 6 місяців.

Рис. А5.2. V-QUIN: залучення побутових контактних осіб



¹ Копревалентний туберкульоз 4 особи з бактеріологічно підтвердженим та 17 осіб з клінічно діагностованим туберкульозом

Результати ТВ CHAMP

Таблиця А5.1. Вихідні характеристики дітей-учасників, які підлягали рандомізації (N=922)

Учасники, які підлягали рандомізації (N)		Левофлоксацин (100%)	Плацебо (100%)	Усього 922 (100%)
Жінки		240 (53%)	228 (49%)	468 (51%)
Вік (років)	Медіана (міжквартильний розмах) віку	3,0 (1,4, 4,3)	2,6 (1,3–4,1)	2,8 (1,3–4,2)
	< 1	85 (19%)	83 (18%)	168 (18%)
	1–< 3	140 (31%)	175 (37%)	315 (34%)
	3–< 5	180 (40%)	176 (38%)	356 (39%)
	5–< 10	18 (4%)	17 (4%)	35 (4%)
	10–< 15	20 (4%)	13 (3%)	33 (4%)
	15–< 18	10 (2%)	5 (1%)	15 (2%)
Чорна раса		362 (80%)	381 (81%)	743 (81%)
Вакциновані БЦЖ		423 (94%)	442 (95%)	865 (94%)
ВІЛ-позитивні		10 (2%)	9 (2%)	19 (2%)
Вразливі до ВІЛ-інфекції, неінфіковані		153 (34%)	160 (34%)	313 (34%)
Наразі перебувають на профілактичному лікуванні туберкульозу		9 (2%)	6 (1%)	15 (2%)
Показник Z для значення вага-вік, медіана (міжквартильний розмах)		-0,4 (-1,2–0,3)	-0,4 (-1,2–0,4)	-0,4 (-1,2–0,3)

Для участі в дослідженні діти та підлітки у віці 5-17 років повинні були мати позитивний результат IGRA тесту або бути ЛЖВ; БЦЖ - бацила Кальметта-Герена

Таблиця А5.2. Первинний аналіз ефективності - модифікована популяція пацієнтів, які розпочали лікування

Модифікована популяція пацієнтів, які розпочали лікування	Левофлоксацин	Плацебо	Усього
Усі учасники	451	465	916
Учасники з встановленою етичним комітетом кінцевою точкою захворювання на ТБ під час загального подальшого спостереження в рамках дослідження	7 (1,6%)	14 (3,0%)	21
Підтверджений ТБ	3	7	10
Непідтверджений ТБ	4	7	11
Первинний аналіз ефективності			
Учасники з кінцевою точкою захворювання на ТБ на 48-му тижні ^а	5 (1,1%)	12 (2,6%)	17
Підтверджений ТБ	3	7	10
Непідтверджений ТБ	2	5	7
Коефіцієнт ризику (95% ДІ), Левофлоксацин порівняно з плацебо ^б	0,44 (0,15 ; 1,25)		
<i>P</i>	0,12		
	1		

^а Враховуючи попередньо визначене ± 6-тижневе вікно під час візиту в рамках дослідження на 48-му тижні

^б Коефіцієнт ризику оцінено з урахуванням місцевості, вікової групи та кластеризації домогосподарств

Таблиця А5.3. Первинний аналіз безпеки^а

Учасники	Левифлоксацин	Плацебо	Усього
Усі учасники, які отримали ≥ 1 досліджуваних терапевтичних доз	452	469	921
Небажані явища ступеня ≥ 3 , що принаймні ймовірно пов'язані з досліджуваним лікарським засобом			
Кількість явищ	5	8	13
Учасники з ≥ 1 явищем(ми)	4 (0,9%)	8 (1,7%)	12
Коефіцієнт ризику (95% ДІ), Левифлоксацин порівняно з плацебо ^б	0,52 (0,16 ; 1,71), $P = 0,285$		

^а Аналіз на основі часу до першої події.

^б Коефіцієнт ризику оцінено з урахуванням місцевості, вікової групи та кластеризації домогосподарств.

Таблиця А5.4. Смертність від усіх причин

Кількість смертей	Тижнів рандомізацією смертю	між та	Вік (років)	Причина смерті ^а	Пов'язано з ТБ ^а	Пов'язано з досліджуваним препаратом
Левифлоксацин						
1	38,9		11 місяців	Зупинка серця	Непов'язано або маловірогідно	Непов'язано
Плацебо						
1	11,3		12 місяців	Вірусна пневмонія	Непов'язано або маловірогідно	Маловірогідно

^а Згідно з визначенням етичного комітету.

Результати V-QUIN

Таблиця А5.5. Характеристики учасників

Характеристика	Левифлоксацин	Плацебо	Усього
	n (%)	n (%)	n (%)
Усього	1 023 (100%)	1 018 (100%)	2 041 (100%)
Вік, медіана віку (років, міжквартильний розмах)	41 (28, 52)	39 (28, 53)	40 (28, 52)
< 15	27 (2,6%)	33 (3,2%)	60 (2,9%)
15–29	262 (25,6%)	253 (24,9%)	515 (2,2%)
30–44	290 (28,4%)	324 (31,8%)	614 (30,1%)
45–59	329 (32,2%)	277 (27,2%)	606 (29,7%)
≥ 60	115 (11,2%)	131 (12,9%)	246 (12,1%)
Чоловіки	374 (36,6%)	361 (35,5%)	735 (36,0%)
Час на день з індексним пацієнтом, медіана годин (міжквартильний розмах)	5 (2, 10)	5 (2, 11)	5 (2, 10)
Анамнез ТБ	56 (5,5%)	50 (4,9%)	106 (5,2%)
Супутні захворювання			
Діабет	38 (3,7%)	38 (3,7%)	76 (3,7%)
Хронічне захворювання нирок	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)
Гепатит В	12 (1,2%)	22 (2,2%)	34 (1,7%)
Гепатит С	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)
ВІЛ	2 (0,2%)	6 (0,6%)	8 (0,4%)
Хронічне захворювання легень	12 (1,2%)	8 (0,8%)	20 (1,0%)
Статус ТШП			
ТШП-позитивний	920 (89,9%)	907 (89,1%)	1827 (89,5%)
Конверсія ТШП	101 (9,9%)	108 (10,6%)	209 (10,2%)
ТШП-негативний, ВІЛ-позитивний	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)
ТШП-негативний з ІМТ < 16 кг/м ²	1 (0,1%)	2 (0,2%)	3 (0,2%)

ТШП – туберкулінова шкірна проба, ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця А5.6. Захворюваність на туберкульоз серед усіх учасників

Характеристика	Левифлоксацин	Левифлоксацин - захворюваність на 100 людино-років	Плацебо	Плацебо - захворюваність на 100 людино-років	Коефіцієнт захворюваності (95% ДІ)	Р значення
Популяції пацієнтів, які розпочали лікування	n = 1 023		n = 1 018			
Завершили 30-місячний період подальшого спостереження або досягли кінцевої точки дослідження, n (%)	996 (97,4%)	–	999 (98,1%)	–	–	–
Загальне подальше спостереження, людино-років	2 586,1	–	2 564,6	–	–	–
Бактеріологічно підтверджений ^a , n	6	0,232	11	0,429	0,55 (0,19 ; 1,62)	0,278
Лише клінічно діагностований, n	1	0,039	2	0,078	0,49 (0,045 ; 5,46)	0,566
Бактеріологічно або клінічно підтверджений ТБ, n (%)	7	0,271	13	0,507	0,54 (0,20 ; 1,46)	0,226

Характеристика	Левифлоксацин	Левифлоксацин - захворюваність на 100 людин-років	Плацебо	Плацебо - захворюваність на 100 людин-років	Коефіцієнт захворюваності (95% ДІ)	Р значення
Протокольна популяція	n=700		N=844			
Загальне подальше спостереження, людин-років	1 783,7	–	2 145,3	–	–	–
Бактеріологічно підтверджений, n	3	0,168	6	0,280	0,60 (0,15 ; 2,39)	0,474
Лише клінічно діагностований, n	0	0,000	1	0,047	Не оцінено	–
Бактеріологічно або клінічно підтверджений ТБ, n (%)	3	0,168	7	0,326	0,52 (0,14 ; 1,99)	0,338

^a Первинний результат ефективності

Таблиця А5.7. Небажані явища (популяції пацієнтів, які розпочали лікування), на учасника

Змінна	Левифлоксацин (N=1 023)	Плацебо (N=1 018)	Різниця ризиків	Р значення
Учасники, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату	960 (93,8%)	962 (94,5%)	-0,7 (-3,5, 2,2)	0,65
Учасники з одним або більше небажаних явищ, n (%)				
Усього – Будь-який ступінь 1–4	306 (31,9%)	125 (13,0%)	18,9% (14,2 ; 23,6)	< 0,000
Небажані явища ступеню 1 або 2	290 (30,2%)	111 (11,5%)	18,7% (14,0 ; 23,3)	< 0,000
Небажані явища ступеню 3 або 4	29 (3,0%)	19 (2,0%)	1,0% (-0,3 ; 2,4)	0,140
Небажані явища відсутні	354 (68,1%)	837 (87,0%)	-18,9% (-23,6 ; 14,2)	< 0,000

Вторинні результати безпеки, показані в заштрихованому рядку, небажані явища 3-4 ступеня були оцінені експертною клінічною групою, яка працювала зі знеособленими даними.

Таблиця А5.8. Летальні випадки під час та після періоду лікування

Змінна	Левифлоксацин (N=1 023)	Плацебо (N=1 018)	Різниця ризиків (5% ДІ)	Р значення
Усього учасників	1 023	1 018		
Усього летальних випадків	4 (0,4%)	3 (0,3%)	0,1 (-0,4 ; 0,6)	0,71
Летальні випадки під час лікування	0 (0%)	0 (0%)		
Летальні випадки після завершення лікування	4 (0,4%)	3 (0,3%)	0,1 (-0,4 ; 0,6)	0,71
Причина смерті: пов'язано з ТБ	0 (0%)	0 (0%)	Не оцінено	Не оцінено
Причина смерті: Рак	2 (0,2%)	0 (0%)	Не оцінено	Не оцінено
Причина смерті: Інсульт	0 (0%)	2 (0,2%)	Не оцінено	Не оцінено
Причина смерті: Невизначено	2 (0,2%)	1 (0,1%)	Не оцінено	Не оцінено

Причина смерті, встановлена шляхом вербальної автопсії, проведеної після завершення періоду спостереження в дослідженні

Таблиця А5.9. Завершення ПЛТ

Змінна	Левовфлоксацин (%)	Плацебо (%)	n	Різниця ризиків (%) (Левовфлоксацин порівняно плацебо)	P значення з
Усього	N = 1 023	N = 1 018			
Завершене лікування	700 (68,4%)	844 (82,9%)		-14,5% (-19,4 ; -9,6)	< 0,001
Лікування не завершено з будь-якої причини	323 (31,6%)	174 (17,1 %)			
Смерть під час лікування, не пов'язана з терапією	0 (0%)	0 (0%)	0 (0)		N/3
Діагностовано активний туберкульоз під час лікування	0 (0%)	4 (0,4%)		-0,4%	N/3
Учасник вирішив не розпочинати терапію	63 (6,2%)	56 (5,5%)		0,7% (-2,2 ; 3,5)	0,65
Пройдено щонайменше 80% курсу лікування (144 дози) протягом > 270 днів	16 (1,6%)	17 (1,7%)		-0,1% (-1,3 ; 1,1)	0,858
Припинено за рішенням учасника, але не за медичним рішенням	237 (23,2%)	93 (9,1%)		14,0% (10,1 ; 17,9)	< 0,0001
Припинено за медичним рішенням	7 (0,7%)	4 (0,4%)		0,3 (-0,3 ; 0,9)	0,365
Терапію припинено назавжди через небажані явища ^a					
Будь-яке небажане явище	71 (6,9%)	11 (1,1%)		6,0% (4,0 ; 7,7)	< 0,0001
Небажане явище 1 або 2 ступеню	61 (6,0%)	7 (0,7%)		5,3 % (3,5 ; 7,0)	< 0,0001
Небажане явище 3 або 4 ступеню	12 (1,2%)	4 (0,4%)		0,8% (-0,2 ; 1,5)	0,043
Смерть	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	-

^a Один учасник припинив лікування через небажані явища 3-4-го та 1-2-го ступенів.

Загальні висновки: ТВ СНАМР

- Докази ефективності Lfx зі значним розміром ефекту: 1,1% в групі Lfx порівняно з 2,6% в групі плацебо (КР, 0,44 [95% ДІ 0,15; 1,25])
- Сильніші докази ефекту лікування в кінцевих точках, оцінених на місцях, та в байєсівському аналізі
- Lfx надзвичайно безпечний для дітей: лише 6 дітей у групі Lfx достроково припинили лікування через НЯ порівняно з 1 дитиною у групі плацебо
- Показник кінцевих точок захворювання на ТБ нижчий за очікуваний
- Висока частка дітей була обстежена з підозрою на туберкульоз
- Нижча позитивність IGRA, ніж очікувалося. Розрахунок потужності припускав 40%+ проти 20%.

V-QUIN

- Lfx асоціюється зі зниженням на 45% кількості мікробіологічно підтверджених випадків туберкульозу через 30 місяців.
- У первинному аналізі лише декілька подій мали широкі довірчі межі, які охоплювали нульову (не статистично значущу) величину.
- Частота НЯ 3-4 ступеня була низькою, і різниці між групами не спостерігалось.
- Набутої медикаментозної резистентності до Lfx не виявлено.
- Приблизно втричі більше випадків копревалентного туберкульозу, ніж випадків інцидентного туберкульозу
- У субдослідженні різноманітність мікробіому спостерігалось стійке зниження через 6 місяців після терапії зі збільшенням носійства в носовій порожнині FQ-резистентного *Staphylococcus aureus*, типу, що асоціюється з більшою вірулентністю

А5.2 Застосування фторхінолонів для профілактики туберкульозу у контактних осіб пацієнтів з МЛС-ТБ/Риф-ТБ: систематичний огляд

Харсімерен Сідху, Шивон Керролл, Дік Мензіс⁹

Вступ

Два рандомізовані дослідження (V-QUIN та TB CHAMP), в рамках яких вивчалися безпека, ефективність та переносимість 6-місячного щоденного лікування Lfx (6Lfx) в якості ПЛТ для осіб вразливих до туберкульозу з множинною лікарською стійкістю/рифампіцин-резистентного туберкульозу (МЛС/Риф-ТБ), були завершені у 2023 році. Мета цього огляду полягає в систематичному аналізі інших опублікованих даних, отриманих у ході клінічних або обсерваційних досліджень, щодо ефективності, безпеки та переносимості, завершеності, прийнятності, потреби в ресурсах, можливості впровадження, економічної ефективності та впливу на справедливість схем лікування на основі FQ серед усіх контактів пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ з метою інформування Групи з розробки настанов, якій доручено переглянути настанови ВООЗ з ПЛТ у грудні 2023 року. Цей огляд оновлює дані огляду, проведеного в 2016 році для підготовки настанови ВООЗ з ПЛТ 2018 року. Він включає дослідження ефективності та безпеки інших схем профілактичного лікування МЛС/Риф-ТБ.

Методи

Дослідницькі запитання

1. Якими є ефективність, безпека, переносимість, прийнятність, потреба в ресурсах, доцільність, економічна ефективність та вплив на справедливість застосування Lfx (або моксифлоксацину (МФХ)) у рамках ПЛТ для людей різного віку та в різних умовах, які є вразливими до МЛС/Риф-ТБ?

2. Якими є безпека та ефективність усіх інших схем ПЛТ для осіб, які перебувають у контакті з хворими на МЛС-ТБ/Риф-ТБ?

Для досягнення обох цілей було проведено пошук у PubMed, Embase, Turning Research Into Practice (TRIP) та Глобальній бібліотеці охорони здоров'я (Global Health Library). Для рандомізованих досліджень також проводився пошук у Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (CENTRAL). Жодних мовних обмежень не було встановлено для жодного з пошукових запитів. Відповідні дослідження також були визначені в списках посилань на релевантні дослідження.

Критерії включення

Ціль 1:

- Використання ПЛТ на основі FQ (Lfx/МФХ) для контактних осіб індексних пацієнтів з МЛС-ТБ/Риф-ТБ.
- Принаймні один з наступних результатів, про які повідомляється: захворюваність на ТБ, зміна смертності від ТБ та від усіх причин, небажані явища, рівень завершення лікування, поява додаткової резистентності до FQ у штамів ТБ або в мікробіомі, відмінному від штамів ТБ, ресурси, необхідні для впровадження, вплив на справедливість, цінності пацієнта та медичного працівника, а також прийнятність ПЛТ на основі FQ, економічна ефективність та доцільність.
- Дизайн дослідження: будь-який поздовжній дизайн (когорти, дослідження «випадок-контроль», серії випадків, популяційні обсерваційні дослідження), моделювання економічної ефективності та РҚД.

Ціль 2:

- Повинні включати одну з наступних схем ПЛТ: 6 або 9Н, 12Н, 18-36Н, 3 або 4НР, 1НР, 3НР, 4R, бедаквілін, деламанід, етамбутол (ЕМВ), етіонамід/протіонамід (ЕТН/РТН) або інші рекомендовані схеми ПЛТ (не Lfx або МФХ).

⁹ Міжнародний центр боротьби з туберкульозом МакГілла та Центр співпраці ВООЗ з дослідження туберкульозу, Монреальський інститут досліджень органів грудної клітки та Науково-дослідний інститут Центру охорони здоров'я Університету МакГілла

- Повинні включати один з наступних результатів: захворюваність на ТБ, профілактика захворювання, оціночна смертність від ТБ та від усіх причин, а також ризик небажаних подій.
- Дизайн дослідження: рандомізовані контрольні або обсерваційні дослідження.

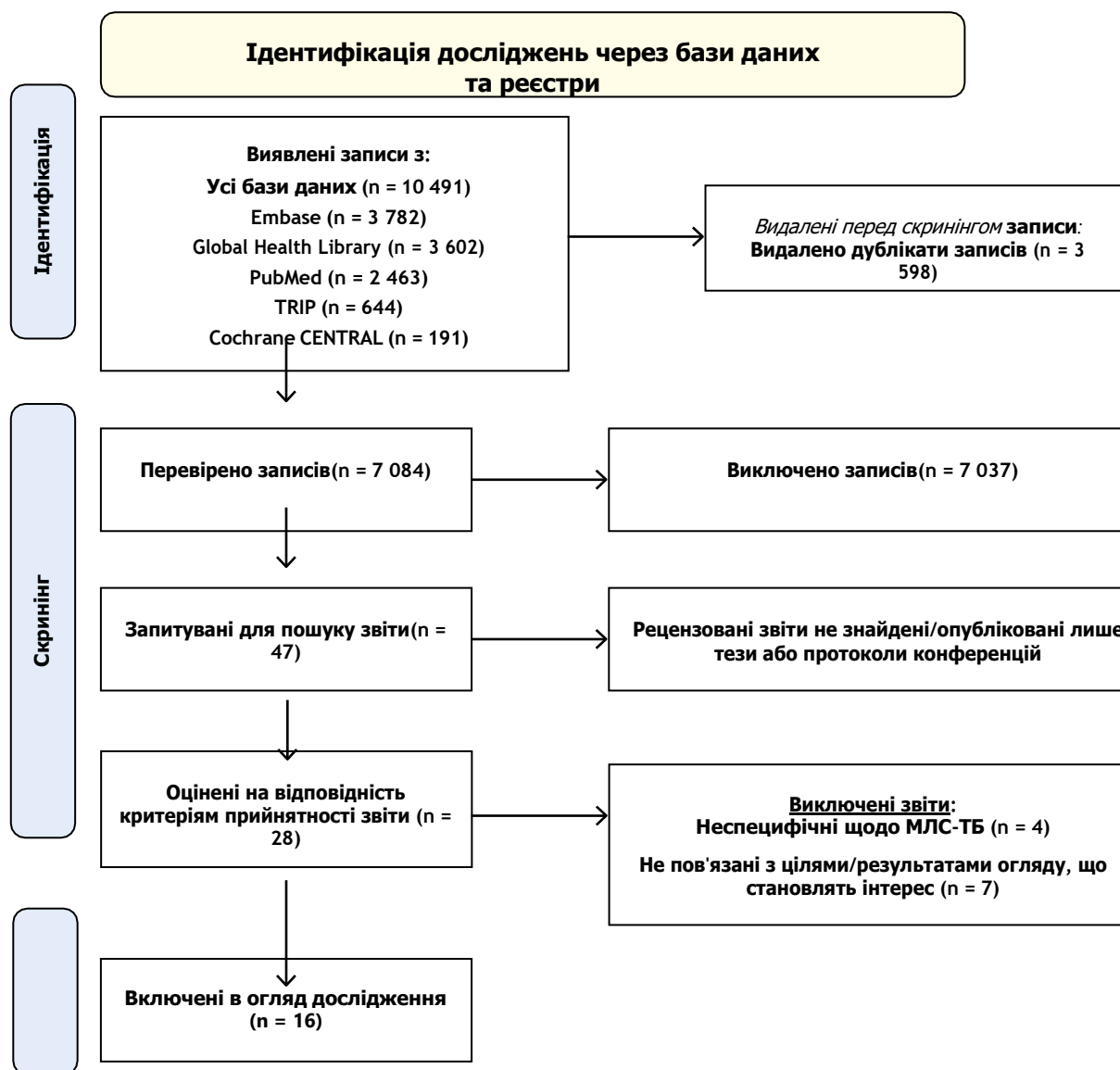
Критерії виключення

Огляди літератури, реферати, звіти про випадки захворювання, експертні статті, сіра література. Для цілі 2, зокрема, дослідження, які не надали знаменників для оцінки захворюваності на ТБ або частоти (ризик) небажаних подій, або в яких брало участь менше 20 осіб.

Оцінка якості включених досліджень

Два незалежних рецензенти оцінювали дизайн і якість доказів у включених статтях. Розбіжності вирішувалися шляхом обговорення до досягнення консенсусу. Для обсерваційних досліджень була розроблена анкета оцінки якості для оцінки упередженості за допомогою пунктів Ньюкасл-Оттавської шкали (1). Перехресні дослідження (з прийнятністю як результатом) оцінювали за допомогою інструменту AXIS, а одне включене дослідження економічної ефективності оцінювали за допомогою інструменту критичної оцінки Інституту Джоанни-Бріггс для економічних оцінок (2,3). Всі дослідження були віднесені до категорії «високий», «середній» або «низький» ризик упередженості за всіма пунктами форм оцінки якості. Для оцінки якості доказової бази досліджень використовувалася система градації рекомендацій, аналізу, розробки та оцінок (GRADE).

Рис. А5.3. Блок-схема скринінгу «Переважні елементи звітності для систематичних оглядів і мета-аналізів»



Не було знайдено жодного РКД. Усі включені дослідження були обсерваційними, і не було знайдено жодного дослідження щодо потреб у ресурсах, доцільності або впливу на справедливість. Чотири з 16 досліджень включали оцінку ефективності: одне монотерапії MFX або офлоксацином (OFX), два Lfx або MFX з препаратом-супутником (ETH, EMV або PZA) і одне стандартної терапії INH. В п'яти дослідженнях повідомлялося про результати з безпеки, чотири з яких стосувалися дітей та підлітків, а одне - дорослих контактних осіб. В шести дослідженнях повідомлялося про прийнятність ПЛТ на основі FQ; в п'яти - про кількісні показники і в одному - про якісну прийнятність нової педіатричної форми Lfx для осіб, які здійснюють догляд, і контактних дітей. В одному дослідженні оцінювалася глобальна економічна ефективність прийому Lfx дітьми віком до 15 років. Включені дослідження були занадто різними, щоб можна було об'єднати результати або провести мета-аналіз. Тому наведені нижче результати відображають результати, які не були об'єднані. Протокол цього систематичного огляду був зареєстрований на Prospero 23 вересня 2023 р (ID: CRD42023462793).

Результати та якість доказів

Ефективність схем ПЛТ для контактних осіб, уразливих до МЛС-ТБ

Таблиця А5.10. Обсерваційні дослідження з оцінки ефективності схем ПЛТ на основі FQ для профілактики ТБ серед побутових контактів пацієнтів з МЛС-ТБ

Посилання	Умови	Популяція	Інтервенція(і)	Контроль(і)	Визначення результату	Частка учасників, які захворіли на туберкульоз
Дослідження ПЛТ, у тому числі серед дітей та підлітків, які є побутовими контактами пацієнтів з МЛС-ТБ						
Gureva et al. (2022) (4)	Архангельська область, російська федерація	Побутові контакти віком < 18 років (n=72)	9MFx (n=55) ^a	Діти-контакти опікунів, які відмовилися від ПЛТ (n=14)	Люди з культурально підтвердженим ТБ протягом 2 років спостереження	MFx: 0/55 Відмовились від ПЛТ: 1/14
Malik et al. (2021) (5)	Карачі, Пакистан	Побутові контакти всіх вікових груп (n=799)	6-місячна схема прийому FQ (Lfx/MFx) + ETH/EMB (n=172)	Відмовились від ПЛТ (n=43) Не відповідали критеріям ПЛТ (n=574)	Люди з культурально підтвердженим ТБ протягом 2 років спостереження	Будь-яке ПЛТ: 2/172 Відмовились від ПЛТ: 0/43 Не відповідали критеріям: 0/574
Дослідження ПЛТ серед дорослих контактних осіб пацієнтів з МЛС-ТБ						
Bedini et al. (2016) (6)	В'язниця в Модені, північ Італії	Дорослі ув'язнені, які перебувають у тісному контакті з хворими на МЛС-ТБ (n=17)	6-місячна схема прийому Lfx + PZA (n=12)	Відмовились від ПЛТ (n=5)	Люди з інцидентним захворюванням на ТБ протягом 24 місяців спостереження	Lfx + PZA: 0/12 Відмовились від ПЛТ: 0/5

9MFx – 9-місячна схема прийому моксифлоксацину; FQ - фторхінолони; Lfx - левофлоксацин; МЛС-ТБ – туберкульоз з множинною лікарською стійкістю; ETH – етіонамід; EMB - етамбутол; PZA - піразинамід.

^a Троє учасників лікувалися офлоксацином протягом 9 місяців, але не згадуються тут через більш переконливі докази, отримані в інших дослідженнях з іншими оцінками ефективності.

Загалом, дослідження показують, що ПЛТ на основі FQ не асоціюється зі значним зниженням захворюваності на ТБ. Оцінка якості свідчить про значний ризик упередженості відбору та малий розмір вибірки, що робить оцінку ефективності неточною. У дослідженні Gureva et al. (4) використовували дуже малу групу порівняння і були упередженими, оскільки відмова від лікування, ймовірно, була пов'язана з іншими факторами, що впливають на результати для здоров'я. У дослідженні Huang et al. (7) (інцидентний ТБ aHR 0,19), проведеному серед дітей та підлітків віком до 19 років у Лімі, Перу, було встановлено, що ІНН є ефективним для контактів з МЛС-ТБ (aHR 0,19) (Див. [Таблицю А5.11](#)); однак потенційна похибка відбору в цьому дослідженні була високою. Причина, чому група порівняння не отримувала лікування ІНН, незрозуміла, але, ймовірно, це було пов'язано з відмовою від лікування. Середня тривалість лікування ІНН становила 115 днів через припинення ПЛТ при підтвердженні мультирезистентності, що значно коротше, ніж звичайні 180 днів.

Таблиця А5.11. Резюме проспективного когортного дослідження з оцінки ефективності ПЛТ ізоніазидом для побутових контактів індексних пацієнтів з МЛС-ТБ (7)

Посилання	Умови	Популяція	Інтервенція	Контроль	Тип результату	Люди, які захворіли на туберкульоз/людино-роки спостереження
Huang et al. (2020) (7)	Ліма, Перу	Діти/підлітки віком ≤ 19 років, які були побутовими контактами індексних пацієнтів з МЛС-ТБ (n=666)	INH ^a (n=265)	Без INH (n=401)	Культурально підтвержене захворювання на туберкульоз людино-рік (≥ 1 року спостереження)	Усього INH: 3/320 Без INH: 23/474 СКР ^b , 0,19 [95% ДІ, 0,05 ; 0,66] Контактні діти (< 5 років) INH: 2/144 Без INH: 10/145 КР, 0,19 [95% ДІ, 0,04 ; 0,98]

СКР - скоригований коефіцієнт ризику; INH – ізоніазид.

^a Тривалість лікування була різною серед учасників, оскільки деякі з них були змушені припинити лікування після підтвердження МЛС-ТБ.

^b Коефіцієнт ризику, скоригований на вік індексного випадку, рекреаційне вживання наркотиків, побутовий контакт, вік, стать, наявність шраму від щеплення БЦЖ, стан харчування, навчання, наявність туберкульозу в анамнезі, соціально-економічний статус домогосподарства та район проживання домогосподарства.

Безпека схем ПЛТ, що застосовуються серед контактів пацієнтів з МЛС-ТБ

Таблиця А5.12. Резюме досліджень з оцінки безпеки схем ПЛТ на основі FQ для дітей та підлітків (< 18)

Посилання	Умови	Популяція	Інтервенція(і) вплив(и)	або Заявлений результат(и)	Оцінка результату
Apolisi et al. (2023) (8)	Хайелітша, Кейптаун, Південна Африка	Діти та підлітки віком від 0 до 18 років, які були побутовими контактами індексного випадку МЛС-ТБ (n=95)	6Lfx (n=79) або 6INH (n=9)	Легке або помірне НЯ, про яке повідомлялося під час ПЛТ Серйозне НЯ Припинення лікування через пов'язане з препаратом НЯ	6Lfx: 8/79 6INH: 0/9 Без 6Lfx: 3/79 6INH: 0/9
Garcia-Prats et al. (2019) (9)	Кейптаун, Південна Африка	Діти віком < 5 років, які були побутовими контактами індексного випадку МЛС-ТБ (n=27)	Короткострокові дані з фармакокінетики нових дитячих диспергованих таблеток Lfx по 100 мг	НЯ 1 або 2 ступеня, принаймні, можливо пов'язане з Lfx НЯ 3 або 4 ступеня, принаймні, можливо пов'язане з Lfx Припинення прийому Lfx через НЯ, пов'язане з медикаментозним лікуванням	2/27 0/27 0/27
Gureva et al. (2022) (4)	Архангельська область, російська федерація	Діти віком < 18 років, які були побутовими контактами індексного випадку МЛС-ТБ (n=72)	9MFX (n=55) або 9OFX (n=3)	НЯ 1 або 2 ступеня, пов'язане з прийомом ліків Припинення лікування через НЯ, пов'язане з медикаментозним лікуванням Відсоток тих, хто завершує ПЛТ	6/58 1/58 52/58 (90%)
Malik et al. (2020;2021) (10,11)	Карачі, Пакистан	Побутові контакти різного віку, які контактували з індексним пацієнтом з МЛС-ТБ (n=172)	6-місячна схема прийому ETH + FQ (Lfx або MFX) (n=59) 6-місячна схема прийому EMB + FQ (Lfx або MFX) (n=113)	НЯ 1 або 2 ступеня, пов'язане з прийомом ліків Діти < 5 років, у яких виникло НЯ Припинення лікування через НЯ, пов'язане з медикаментозним лікуванням Відсоток тих, хто завершує ПЛТ	ETH + FQ: 20/59 EMB + FQ: 16/113 6/61 11/172 (6%) 121/172 (70%)

6Lfx, 6-місячна схема прийому левофлоксацину; 6INH, 6-місячна схема прийому ізоніазиду; 9MFX, 9-місячна схема прийому моксифлоксацину; 9OFX, 9-місячна схема прийому офлоксацину.

З п'яти досліджень, що оцінювали безпеку ПЛТ на основі FQ серед контактних осіб пацієнтів з МЛС-ТБ, у трьох повідомлялося про НЯ та припинення лікування після монотерапії FQ тільки Lfx, OFX або MFX (Таблиця А5.12). У цих дослідженнях не повідомлялося про серйозні НЯ або НЯ 3/4 ступеня, спостерігалася дуже низька частота припинення лікування FQ. Частота НЯ була вищою в дослідженні Malik et al. (10), в якому Lfx/MFX призначали разом з ЕТН або ЕМВ, і в дослідженні Bedini et al. (6), в якому контактні особи отримували Lfx і PZA (Таблиця А5.13). У дослідженні Malik et al. виявили більшу частку НЯ 1 або 2 ступеня при застосуванні ЕТН, ніж при застосуванні ЕМВ, і 11 з 36 контактів припинили ПЛТ. Аналогічно, в дослідженні Bedini et al. (6) комбінація Lfx і піразинамід погано переносилася.

Таблиця А5.13. Резюме дослідження з оцінки безпеки схем ПЛТ на основі FQ серед дорослих побутових контактів індексних пацієнтів з МЛС-ТБ

Посилання	Умови	Популяція	Інтервенція/вплив	Заявлені результати	Оцінка результатів
Bedini et al. (2016) (6)	В'язниця Модені, Італії	в Дорослі ув'язнені, які північ перебувають тісному контакт з хворим на МЛС-ТБ (n=17)	6-місячний курс у Lfx + PZA з (n=12)	Жодного НЯ Припинення лікування через НЯ внаслідок прийому ліків Завершення 6-місячного курсу ПЛТ	9/12 7/12 (58%) 5/12 (42%)

НЯ – небажані явища; Lfx - левофлоксацин; МЛС-ТБ – туберкульоз з множинною лікарською стійкістю; PZA - піразинамід; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу.

Метою огляду було визначити безпеку застосування FQ для профілактики або лікування МЛС. Були отримані дані з трьох досліджень, в яких повідомлялося про НЯ, пов'язані з прийомом Lfx або MFX. У дослідженні Ali et al. (12) розглядалися гострі реакції інтервалу QT, скоригованого за Фрідеріксом (QTcF), на експериментально введених протитуберкульозних препаратах, включаючи Lfx і MFX, як окремо, так і в комбінації з іншим лікарським засобом. Застосування MFX окремо призвело лише до одного легкого подовження QTcF (1 ступеня) у 32 пацієнтів, а застосування Lfx окремо призвело до подовження QTcF у 19 пацієнтів. Дослідження фармакокінетики, проведене Jin et al. (13), показало значний зв'язок між вищою концентрацією Lfx і збільшенням інтервалів QTc; однак інтервали QTc зменшувалися з часом, і не було суттєвої різниці з інтервалами до лікування до кінця 12 місяців. Лікування не було припинено в жодного пацієнта, і в жодного пацієнта не виникали небажані явища з боку серцево-судинної системи. Дослідження, проведене Garcia-Prats et al. (14) серед 70 дітей віком до 15 років, які лікувалися від МЛС-ТБ, виявило значну кількість НЯ 1-го ступеня (59/70) та 2-го ступеня (11/70), пов'язаних з прийомом Lfx. Лише в одній дитині спостерігалася НЯ 3 ступеня, і в жодній дитині не було НЯ 4 ступеня. Лікування не було припинено.

Прийняття, бажання приймати та прийнятність схем ПЛТ на основі FQ

У цьому огляді розглядалися два кількісні та один якісний результат: прийняття (фактичний початок), заявлене бажання розпочати (теоретичний) та прийнятність згідно з якісними методами. Прийнятність визначалася як частка відповідних контактних осіб, які прийняли пропозицію і розпочали ПЛТ, коли їм його запропонували.

Таблиця А5.14. Резюме досліджень щодо прийняття ПЛТ на основі FQ серед осіб, які здійснюють догляд за побутовими контактними особами пацієнтів з МЛС-ТБ

Посилання	Умови	Популяція	Інтервенція	Визначення результату	Прийнятність: згода розпочати
Gureva et al. (2022) (4)	Архангельська область, російська федерація	Діти < 18 років, які є побутовими контактами індексних пацієнтів з МЛС-ТБ (n=72)	9-місячний курс FQ (MFX або OFX)	Відсоток опікунів, які погодились, щоб дитина розпочала ПЛТ за допомогою OFX/MFX	58/72 (81%)
Malik et al. (2021) (5)	Карачі, Пакистан	Побутові контактні особи різного віку, які мали контакт з індексним пацієнтом з МЛС-ТБ (n=215)	6-місячний курс FQ (Lfx або MFX) + ЕТН або ЕМВ	Учасники, які мають відповідати критеріям для участі в програмі ПЛТ, та які погодились розпочати лікування	172/215 (80%)

ЕТН - етіонамід; ЕМВ - етамбутол; FQ - фторхінолони; Lfx - левофлоксацин; MFX - моксифлоксацин; OFX - офлоксацин; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу.

Ступінь прийняття в цих двох дослідженнях був відносно високим (Таблиця А5.14). У дослідженні Gureva et al. (4) повідомлялося про ступінь прийняття 81%, відносно MFХ або OFХ, а в дослідженні Malik et al. з'являлося про ступінь прийняття 80%, відносно Lfx або MFХ, а також супутнього препарату (ETH або EMB). Досить сильне бажання розпочати лікування було продемонстровано дорослими та підлітками (Таблиця А5.15), яке, однак, знизилося відносно ПЛТ, що має потенційні побічні ефекти.

Таблиця А5.15. Дослідження бажання розпочати гіпотетичне ПЛТ на основі фторхінолонів серед осіб, які здійснюють догляд за хворими, та побутових контактів пацієнтів з МЛС-ТБ

Посилання	Умови	Популяція	Визначення результату	Прийнятність: згода розпочати
Rouzier et al. (2022) (15)	Ботсвана (1 сайт), Бразилія (1), Гаїті (1), Індія (2), Кенія (1), Перу (2), Південна Африка (7), Таїланд (1)	Дорослі та побутові контактні особи підліткового віку, які повідомили про здійснення догляду за дітьми < 13 років (n=299)	Відсоток опікунів, які готові давати щоденну таблетку в рамках ПЛТ своїм дітям, якщо їхні діти пройшли всі необхідні етапи для визначення відповідності критеріям участі в профілактичному лікуванні МЛС-ТБ	278/299 (93%) 283/299 (95%)
Suryavanshi et al. (2019) (16)	Див. вище	Дорослі та побутові контактні особи підліткового віку індексних пацієнтів з МЛС-ТБ (n=743)	Відсоток побутових контактів, які готові приймати гіпотетичну, нещодавно розроблену схему ПЛТ та приймати схему ПЛТ з потенційними легкими, тимчасовими побічними ефектами	79% 70%

МЛС-ТБ – туберкульоз з множинною лікарською стійкістю; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу.

Прийнятність Lfx, тобто бажання і здатність дотримуватися режиму ПЛТ, розглядалася в двох дослідженнях нової педіатричної рецептури Lfx. У дослідженні Purchase et al. (17) виявили високу прийнятність серед дітей та їхніх опікунів; наприклад, 81% опікунів вважають, що препарат легше підготувати для прийому, ніж препарат для дорослих, а 82% вважають прийнятним розмір таблетки. У дослідженні Wademen та ін. (18) також виявили високу прийнятність, хоча опікуни висловлювали занепокоєння щодо фінансового тягаря та тягаря догляду, особливо коли вони самі перебували на лікуванні від МЛС-ТБ.

Рентабельність ПЛТ серед дітей, уразливих до МЛС-ТБ

Рентабельність кількох стратегій лікування контактних осіб була вивчена за допомогою моделювання в дослідженні Dodd et al. (19) (Таблиця А5.16). Автори повідомили, що проведення ПЛТ разом зі скринінгом та лікуванням копревалентного туберкульозу було більш економічно ефективним, ніж виявлення та лікування лише серед побутових контактів пацієнтів з МЛС-ТБ. ПЛТ для груп найвищого ризику було найбільш економічно ефективною стратегією, а проведення ПЛТ усім дітям віком до 15 років дозволило запобігти більшості смертей та найбільшому скороченню втрачених років життя. Коли аналіз було доповнено оцінками ефективності з досліджень ТВ CHAMP та V-QUIN, результати виявилися схожими (неопубліковані дані, надані J. Seddon).

Таблиця А5.16. Резюме глобального дослідження з моделюванням Dodd et al. (19) щодо рентабельності декількох сценаріїв профілактичного лікування МЛС-ТБ серед побутових контактів віком до 15 років

Сценарії лікування побутових контактів	Втрачені роки життя, дисконтовані на 3% (тис.)	Загальна кількість смертей, яким вдалося запобігти	Кількість смертей, яким вдалося запобігти завдяки забезпеченню ПЛТ	Коефіцієнт додаткової ефективності (у доларах США на один рік життя, скоригований на інвалідність)	економічної на
Відсутність виявлення або лікування копревалентного ТБ; відсутність ПЛТ (базовий сценарій)	171	–	–	–	
Виявлення та лікування копревалентного ТБ серед побутових контактів віком < 15 років; відсутність ПЛТ	105	2 350	–	960	
Виявлення та лікування копревалентного ТБ; ПЛТ (6Lfx/6MFX) для всіх дітей віком < 5 років та дітей віком < 15 років з ВІЛ	80,6	3 220	870	738	
Виявлення та лікування копревалентного ТБ; ПЛТ (6Lfx/6MFX) для всіх дітей віком < 5 років та дітей віком < 15 років з ВІЛ або позитивною ТШП	72,6	3 510	1160	773	
Виявлення та лікування копревалентного ТБ; ПЛТ (6Lfx/6MFX) для всіх дітей віком < 15 років	70,3	3 590	1240	838	

6Lfx – 6-місячна схема прийому левофлоксацину; 6MFX – 6-місячна схема прийому моксифлоксацину; ПЛТ – профілактичне лікування ТБ; ТШП – туберкулінова шкірна проба.

Висновок

Не було виявлено жодного рандомізованого контрольованого дослідження, яке б відповідало цілям цього систематичного огляду. Таким чином, не було знайдено високоякісних доказів ефективності ПЛТ на основі FQ для контактів пацієнтів з МЛС-ТБ. Усі виявлені обсерваційні дослідження мали проблеми упередженості відбору та малих вибірок; жодне з них не виявило суттєвих переваг застосування ПЛТ на основі FQ для запобігання розвитку захворювання на МЛС-ТБ. Попри низьку якість доказів, результати більших обсерваційних досліджень свідчать про те, що ПЛТ на основі FQ є безпечним для застосування серед контактів пацієнтів з МЛС-ТБ. Не повідомлялося про небажані явища 3, 4 ступеня або серйозні побічні ефекти, пов'язані з прийомом Lfx або MFX, а монотерапія FQ мала високі показники завершення та переносимості. У дітей та підлітків спостерігалися легкі або помірні небажані явища. Високоякісне дослідження з моделюванням для оцінки рентабельності показало, що орієнтація на групи найвищого ризику - дітей віком до 5 або до 15 років з ВІЛ - є найбільш економічно ефективною стратегією, але проведення ПЛТ на основі FQ усім контактним особам віком до 15 років матиме більший вплив і все одно буде більш економічно ефективним, ніж лише виявлення превалентного ТБ. Необхідні докази вищої якості щодо ефективності ПЛТ на основі FQ для профілактики захворювання на МЛС-ТБ серед контактних осіб.

Посилання

1. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. ScienceOpen. 2015 (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm, accessed 9 September 2023).
2. Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). BMJ Open 2016;6(12). doi:10.1136/bmjopen-2016-011458.
3. Gomersall JS, Jadotte YT, Xue Y, Lockwood S, Riddle D, Preda A. Conducting systematic reviews of economic evaluations. Int J Evid Based Healthc. 2015;13(3):170–8. doi:10.1097/XEB.0000000000000063.
4. Gureva T, Turkova A, Yablokova E, Smirnova P, Sveshnikova O, Zolotaya O et al. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB. Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26(2):171–3. doi:10.5588/ijtld.21.0443.

5. Malik AA, Becerra MC, Lash TL, Cranmer LM, Omer SB, Fuad J et al. Risk factors for adverse events in household contacts prescribed preventive treatment for drug-resistant tuberculosis exposure. *Clin Infect Dis.* 2021;72(10):1709–15. doi:10.1093/cid/ciaa327.
6. Bedini A, Garlassi E, Stentarelli C, Petrella S, Meacci M, Meccugni B et al. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak in an Italian prison: tolerance of pyrazinamide plus LFX prophylaxis and serial interferon gamma release assays. *New Microbes New Infect.* 2016;12:45–51. doi:10.1016/j.nmni.2016.03.010.
7. Huang CC, Becerra MC, Calderon R, Contreras C, Galea J, Grandjean L et al. Isoniazid preventive therapy in contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(8):1159–68. doi:10.1164/rccm.201908–1576OC.
8. Apolisi I, Cox H, Tyeku N, Daniels J, Mathee S, Cariem R et al. Tuberculosis diagnosis and preventive monotherapy among children and adolescents exposed to rifampicin-resistant tuberculosis in the household. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(3):ofad087. doi:10.1093/ofid/ofad087.
9. Garcia-Prats AJ, Draper HR, Finlayson H, Winckler J, Burger A, Fourie B et al. Clinical and cardiac safety of long-term levofloxacin in children treated for multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2018;67(11): 1777–80. doi:10.1093/cid/ciy416.
10. Malik AA, Fuad J, Siddiqui S, Amanullah F, Jaswal M, Barry Z et al. Tuberculosis preventive therapy for individuals exposed to drug-resistant tuberculosis: feasibility and safety of a community-based delivery of fluoroquinolone-containing preventive regimen. *Clin Infect Dis.* 2020;70(9):1958–65. doi:10.1093/cid/ciz502.
11. Malik AA, Gandhi NR, Lash TL, Cranmer LM, Omer SB, Ahmed JF et al. Effectiveness of preventive therapy for persons exposed at home to drug-resistant tuberculosis, Karachi, Pakistan. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(3):805–12. doi:10.3201/eid2703.203916.
12. Ali AM, Radtke KK, Hesseling AC, Winckler J, Schaaf HS, Draper HR et al. QT interval prolongation with one or more QT-prolonging agents used as part of a multidrug regimen for rifampicin-resistant tuberculosis treatment: findings from two pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(7):e0144822. doi:10.1128/aac.01448–22.
13. Jin Y, Benkeser D, Kipiani M, Maranchick NF, Mikiashvili L, Barbakadze K et al. The effect of anti-tuberculosis drug pharmacokinetics on QTc prolongation. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62(4):106939. doi:10.1016/j.ijantimicag.2023.106939.
14. Garcia-Prats AJ, Purchase SE, Osman M, Draper HR, Schaaf HS, Wiesner L et al. Pharmacokinetics, safety, and dosing of novel pediatric levofloxacin dispersible tablets in children with multidrug-resistant tuberculosis exposure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(4):e01865–18. doi:10.1128/AAC.01865–18.
15. Rouzier V, Murrill M, Kim S, Naini L, Shenje J, Mitchell E et al. Caregiver willingness to give TPT to children living with drug-resistant TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022;26(10):949–55. doi:10.5588/ijtld.21.0760.
16. Suryavanshi N, Murrill M, Gupta A, Hughes M, Hesseling A, Kim S et al. Willingness to take multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) preventive therapy among adult and adolescent household contacts of MDR-TB index cases: an international multisite cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020;70(3):436–45. doi:10.1093/cid/ciz254.
17. Purchase SE, Garcia-Prats AJ, De Koker P, Draper HR, Osman M, Seddon JA et al. Acceptability of a novel levofloxacin dispersible tablet formulation in young children exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(6):608–10. doi:10.1097/INF.0000000000002268.
18. Wademan DT, Hoddinott G, Purchase SE, Seddon JA, Hesseling AC, Garcia-Prats AJ et al. Practical and psychosocial challenges faced by caregivers influence the acceptability of multidrug-resistant tuberculosis preventive therapy for young children. *PLoS One.* 2022;17(7):e0268560. doi:10.1371/journal.pone.0268560.
19. Dodd PJ, Mafirakureva N, Seddon JA, McQuaid CF. The global impact of HHC management for children on multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis cases, deaths, and health-system costs in 2019: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2022;10(7):e1034–e1044. doi:10.1016/S2214–109X(22)00113–9.

A5.3 Оцінка переносимості фторхінолону (левофлоксацину) серед контактів пацієнтів з МЛС-ТБ: якісне дослідження¹⁰

Мета: оцінити цінність, переваги, прийнятність та здійсненність застосування Lfx в якості ПЛТ для дорослих побутових контактів пацієнтів з діагностованим МЛС-ТБ у п'яти країнах з низьким та середнім рівнем доходу: Грузія, Індія, Індонезія, Південна Африка та В'єтнам.

Стратегія відбору та набору учасників: У п'яти країнах були відібрані відповідні учасники, які були контактними особами пацієнтів з вперше діагностованим МЛС-ТБ. У Південній Африці та В'єтнамі також набирали учасників, які брали участь у дослідженнях V-QUIN та ТВ SHAMP, включаючи учасників, які завершили та не завершили лікування через небажані явища. На кожному сайті потенційним учасникам коротко пояснювали суть проєкту. Інтерв'ю проводилися в присутності кваліфікованого перекладача, за необхідності. Перед інтерв'ю отримували інформовану згоду в письмовій або усній формі.

Критерії включення та виключення

Включення:

- побутовий контакт особи з діагностованим МЛС-ТБ.
- відповідність критеріям прийнятності щодо отримання ПЛТ, згідно з настановами ВООЗ (1).

Виключення:

- < 18 років
- не надання інформованої згоди
- не проходження інтерв'ю кантонською, англійською, французькою, мандаринською або пенджабською мовами або відсутність перекладача.

Методи

Індивідуальні інтерв'ю з учасниками в рамках якісного дослідження проводилися досвідченим дослідником по телефону або онлайн за допомогою напівструктурованого інтерв'ю-гайду з учасниками. За потреби були присутні кваліфіковані перекладачі, найняті інтерв'юерами. Інтерв'ю тривало 30-60 хвилин. Інтерв'юер запитував учасників про їхнє ставлення, цінності та перспективи прийому FQ в якості ПЛТ, а також намагався зрозуміти міркування щодо співвідношення ризиків та переваг, які лежать в основі їхніх рішень. Учасників поінформували про оцінки ефективності та побічні ефекти за попередніми результатами рандомізованих досліджень популяцій у В'єтнамі (дорослі) та Південній Африці (діти). Вони також були поінформовані про ризики захворювання на МЛС-ТБ та його відмінність від ТБІ, а також про ризики та тягар лікування МЛС-ТБ, включаючи тривалість лікування, побічні ефекти та результати лікування. Це дозволило учасникам прийняти обґрунтоване рішення про те, чи надають вони перевагу ПЛТ перед підвищеним ризиком розвитку захворювання на МЛС-ТБ. Інтерв'юери на кожному сайті реєстрували демографічну та клінічну інформацію, включаючи вік, стать, рівень освіти, супутні захворювання та історію ТБ, у реєстраційній формі пацієнта. Дані були проаналізовані з використанням індуктивного підходу. Для виявлення та виокремлення повторюваних тем проводився тематичний аналіз.

¹⁰ Стефані Лоу, Харсімен Сідху, Дік Мензіс (Науково-дослідний інститут, Центр охорони здоров'я Університету МакГілла та Міжнародний центр боротьби з туберкульозом Університету МакГілла, Монреаль, Квебек, Канада); Грегорі Дж. Фокс, Ту-Ань Нгуен (Інститут медичних досліджень Вулкока, Ханой, В'єтнам, Сіднейський університет, Сідней, Австралія); Сіара Гослетт, Аннеке Хесселінг, Грем Ходдінот, Носівуіле Ванка, Діллон Вадеман (Центр дослідження туберкульозу ім. Десмонда Туту, Стелленбоський університет, Кейптаун, Південна Африка); Хансен Герман, Ровіна Русламі (Університет Паджаджаран, Бандунг, Індонезія); Майя Кіпіані (Національний центр дослідження туберкульозу та захворювань легень, Тбілісі, Грузія); Рупак Сінгла (Національний інститут дослідження туберкульозу та респіраторних захворювань, Нью-Делі, Індія); Неллі Соломонія (Національний центр дослідження туберкульозу та захворювань легень, Тбілісі, Грузія); Дуй Хоанг Трін (Інститут медичних досліджень Вулкока, Ханой, В'єтнам).

Таблиця А5.17. Учасники дослідження (n=36)

Характеристика	n	% або діапазон
Країна		
Грузія	7	19
Індія	10	28
Індонезія	5	14
Південна Африка	9	25
В'єтнам	5	14
Жінки	19	53
Медіана віку (років)	41	21–67
Працевлаштування	22	61
Хронічне захворювання ^а	11	31
Запропоновано ПЛТ ^б	9	25
Згода на ПЛТ	6	17

^а Діабет, серцево-судинні захворювання, хронічний гастрит, біль у суглобах/артрит, ВІЛ

^б 2/2 запропонували/погодились на ПЛТ для ЛС-ТБ, 4/7 запропонували, погодились на ПЛТ для МЛС-ТБ (6-місячний курс Lfx).

Результати

Усього 36 учасників пройшли інтерв'ю (Таблиця А5.17). Прийнятність профілактичного лікування МЛС-ТБ включала рішення щодо:

- цінності ПЛТ для них (цінності);
- відповідності ефективності, вимог та безпеки ПЛТ їхнім суб'єктивним пороговим значенням (переваги); та
- їхнього очікування щодо змоги успішно завершити лікування (здійсненність).

Цінності учасників залежали від їхнього соціокультурного та економічного контексту, а також особистого та громадського досвіду боротьби з МЛС-ТБ. Цінності, пов'язані з вищою прийнятністю ПЛТ, включали:

- переконання у важливості профілактики захворювань, наприклад, вакцинації;
- загальна довіра до ліків та лікарів: «Лікар знає краще, тож що б він не дав, я мушу приймати». (Індія, 45-річна жінка);
- страх перед захворюванням на МЛС-ТБ, його лікуванням та заразністю: «Мені було б так погано, якби я захворіла на МЛС-ТБ, це дуже боляче....ПЛТ - це добре, тому що в мене є малі онуки, і ми не знаємо, коли вони підхоплять цю хворобу». (Південна Африка, 50-річна жінка).
- цінності учасника можуть переважати над усвідомленими перевагами та недоліками ПЛТ. Наприклад, деякі учасники, для яких профілактика захворювань не представляє цінності, можуть відмовитися від профілактичного лікування МЛС-ТБ, попри його потенційну ефективність, низькі вимоги та безпеку, якщо тільки воно не буде обов'язковим.

Сприйняття учасників, які для яких ПЛТ представляло цінність, залежало від їхніх суб'єктивних порогів ефективності лікування, дозування та графіку, а також побічних реакцій на препарат. Наприклад, учасники були готові терпіти побічні реакції від легких до помірних і довгу тривалість лікування, якщо є мінімальний рівень ефективності (наприклад, зниження ризику захворювання на 50%), але не готові, якщо ефективність ПЛТ була нижчою за цей поріг. З огляду на прийнятний рівень ефективності, більшість учасників надавали перевагу безпеці, а не тривалості лікування; графік лікування вважався найменш важливим. Останнім фактором прийнятності була здійсненність. Учасники, для яких ПЛТ представляло цінність, розмірковували над вимогами до їхнього життя, пов'язаними з ПЛТ. Вони вважали потенційними бар'єрами: витрати з власної кишені (наприклад, на транспорт); відволікання внаслідок клінічного спостереження, витрати часу та необхідність догляду за дитиною; відсутність соціальної та фінансової підтримки; недостатнє консультування та навчання з питань лікування.

Загалом, профілактичне лікування МЛС-ТБ було прийнятним і мало високу соціальну цінність серед учасників у п'яти країнах. Найбільш прийнятною схемою лікування була б така, що мала б високу ефективність у профілактиці МЛС-ТБ, помірну токсичність, незначне втручання у повсякденну діяльність, низький тягар прийому таблеток, мінімальне та зручне клінічне спостереження, а також низьку вартість для учасників.

Посилання

1. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906>).

А5.4 Опитування для вивчення програмної доцільності ПЛТ левофлоксацином (Lfx) для контактів пацієнтів з МЛС-ТБ¹¹

Вступ

У рамках опитування оцінювалася доцільність програмного використання Lfx для ПЛТ серед контактів пацієнтів з МЛС-ТБ у разі появи рекомендації ВООЗ щодо його програмного використання. Мета дослідження полягала в тому, щоб зібрати точки зору представників національних програм з боротьби з туберкульозом (НПТ), вивчити поточну практику профілактичного лікування МЛС-ТБ, його програмну доцільність, економічну доступність, вплив на справедливість, прийнятність для пацієнтів і медичних працівників та надати інформацію для обговорення Групою з розробки настанов ВООЗ на її засіданні 4-6 грудня 2023 р.

Методи

Стратегія відбору та набору учасників: Цілеспрямована вибірка керівників НПТ у 30 країнах, визначених ВООЗ як такі, що мають найвищий тягар МЛС-ТБ, зв'язок з якими відбувся через загальнодоступні адреси електронної пошти. 18 керівників програм відповіли в очікувані терміни, в тому числі троє з Африканського регіону ВООЗ, двоє з регіону Південно-Східної Азії, семеро з Європейського регіону, один з регіону Східного Середземномор'я та п'ятеро з Західно-Тихоокеанського регіону. Думки керівників НПТ були зібрані за допомогою опитувальника з короткими відповідями, який було надіслано електронною поштою для самостійного заповнення.

Результати

Поточна практика застосування профілактичного лікування МЛС-ТБ серед контактів пацієнтів з ЛС/МЛС-ТБ: Сім (39%) з 18 керівників НПТ повідомили про використання 6-місячного курсу Lfx для контактів пацієнтів з МЛС-ТБ, хоча в двох країнах використання було обмеженим через високу фонову резистентність до фторхінолонів. По одному респонденту повідомили про використання 9-місячного курсу Lfx у складі схеми з двох препаратів, в якій етіонамід або протіонамід є супутнім препаратом, та високі дози ІНН та або 6-місячного курсу стандартного дозування ІНН, або 3-місячного курсу ІНН один раз на тиждень у поєднанні з рифапентином. Троє (17%) не вказали, яку схему ПЛТ вони застосовують. Вісім (44%) респондентів повідомили, що не застосовують ПЛТ для контактів пацієнтів з ЛС/МЛС-ТБ.

Доступність: Респондентів поінформували про орієнтовну вартість 6-місячного курсу Lfx за ціною Глобального фонду за курс лікування (приблизно 18,50 доларів США, порівняно з 6Н за 3,50 доларів США та 9Н за 5,25 доларів США). Більшість респондентів вважають 6Lfx доступним за ціною. Дев'ятеро (50%) зазначили, що він буде доступним для людей будь-якого віку, троє (17%) - що він буде доступним лише для побутових контактів віком до 15 років, і один (6%) - лише для побутових контактів віком до 5 років. Троє (17%) респондентів заявили, що 6Lfx не буде доступним, а двоє (11%) - що це залежатиме від наявності донорського фінансування.

Програмна здійсненність (необхідні додаткові ресурси, розподіл, навчання, графік): Дев'ятеро (50%) з 18 респондентів припустили, що вартість і наявність додаткових ресурсів не будуть перешкодами для впровадження, тоді як семеро (39%) вважають, що додаткове фінансування буде необхідним для розширення проведення ТМЧ, скринінгу контактів, моніторингу та подальшого супроводу осіб, які розпочали ПЛТ. П'ятеро (28%) респондентів зазначили, що впровадження 6Lfx ПЛТ відтягуватиме ресурси від інших послуг, і закликали до проактивного планування. Усі керівники заявили, що управління логістикою для Lfx буде стійким. Дев'ятеро (50%) керівників заявили, що медичні працівники не потребуватимуть навчання або додаткового навчання тривалістю менше 12 годин, а четверо (22%) респондентів зазначили, що необхідно буде провести навчання тривалістю більше 12 годин.

¹¹ Харсімерен Сідху, Дік Мензіс (Міжнародний центр боротьби з туберкульозом МакГілла та Центр співпраці ВООЗ з дослідження туберкульозу, Монреальський інститут дослідження органів грудної клітки та Науково-дослідний інститут охорони здоров'я Університету МакГілла)

Що стосується термінів для загальнонаціонального масштабування 6Lfx ПЛТ, дев'ятеро (50%) респондентів оцінили, що це займе менше 3 років, а один (6%) заявив, що більше 3 років. Решта або не надали інформації, або були невпевнені. Прийнятність для медичних працівників була загалом високою, п'ятеро (28%) респондентів очікували, що медичні працівники залишатимуться нейтральними, деякі висловили занепокоєння через побоювання щодо опору застосовувати Lfx серед медичних працівників, а також через те, що рівень застосування ПЛТ залишається низьким серед контактних осіб чутливих до препарату пацієнтів з ТБ. Очікується, що прийнятність серед реципієнтів також буде відносно високою, враховуючи тяжкість захворювання на МЛС-ТБ, стигматизацію та пов'язані з цим соціально-економічні проблеми. Інші проблеми включали довгу тривалість ПЛТ та потенційні побічні ефекти.

Справедливість: Керівники НПТ очікували, що фінансування буде збільшено за рахунок профілактики захворювання на МЛС-ТБ, хоча шестеро (33%) респондентів висловили занепокоєння щодо доступу до лікування у віддалених районах, а двоє згадали про ризик дефіциту препаратів, якщо розрахунок потреб базуватиметься на даних нотифікацій. Одинадцять (61%) респондентів також висловили занепокоєння щодо збільшення витрат з власної кишені для контактних осіб, а двоє (11%) зазначили, що медичне страхування не покриває лікування ТБ.

Рішення щодо впровадження: Семеро респондентів повідомили про поточне використання 6Lfx, а восьмеро висловили готовність впровадити ПЛТ негайно або через кілька років, якщо ВООЗ видасть настійну рекомендацію. Лише двоє (11%) респондентів заявили, що не будуть застосовувати 6Lfx, попри настійну рекомендацію. У випадку умовної рекомендації ВООЗ семеро (39%) респондентів заявили, що програмна реалізація є менш імовірною, тоді як деякі з них зазначили повільне або поетапне впровадження або більш швидке впровадження в одних регіонах, ніж в інших.

Висновок

Більшість керівників національних програм були готові використовувати 6Lfx для контактів пацієнтів з МЛС-ТБ після настійної рекомендації ВООЗ. Очікується, що 6Lfx буде загалом доступною і здійсненою схемою, підвищить справедливість і буде прийнятною як для медичних працівників, так і для контактних осіб. Особливе занепокоєння керівників національних програм викликали обмеження у фінансуванні, людських та інших ресурсах, побоювання щодо посилення резистентності до Lfx та збільшення витрат з власної кишені, що вплине на справедливість. Хоча не всі країни надали відповіді, ті, що відповіли, можна вважати достатньо репрезентативними. Оскільки це було коротке перехресне опитування, яке заповнювалося самостійно, ширші програмні перспективи керівників НПТ щодо доступності або доцільності отримання додаткових ресурсів не могли бути оцінені.

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, звертайтеся до:

**Глобальна програма
боротьби з
туберкульозом ВОЗ**

Адреса: 20, Avenue Appia
CH-1211 Geneva 27
Switzerland (Швейцарія)

