

# Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 1: Профілактика

Профілактичне лікування  
туберкульозу

Друге видання



World Health  
Organization



# Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу

Модуль 1: Профілактика

Профілактичне лікування  
туберкульозу

Друге видання



WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment, second edition

ISBN 978-92-4-009777-3 (електронна  
версія) ISBN 978-92-4-009778-0  
(друкована версія)

© Всесвітня організація охорони здоров'я 2024 р.

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

Згідно з умовами цієї ліцензії копіювання, поширення та адаптація роботи для некомерційних цілей дозволяється за умови відповідного цитування цього керівництва, як зазначено нижче. При будь-якому використанні цієї роботи не повинно бути жодних натяків на те, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукти або послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонено. Якщо ви адаптуєте роботу, ви повинні ліцензувати свою роботу за тією ж або еквівалентною ліцензією Creative Commons. Якщо ви створюєте переклад цієї роботи, ви повинні додати наступне застереження разом із запропонованим посиланням: «Цей переклад не був створений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне видання на англійській мові є обов'язковим і автентичним виданням».

Будь-яке посередництво, що стосується спорів, що виникають щодо ліцензії, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

**Пропоноване цитування.** WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

**Бібліографічний запис (БЗ).** БЗ доступний на веб-сайті <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>.

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

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

Згадка про конкретні компанії чи продукцію певних виробників не означає, що ВООЗ затвердила або рекомендує їх, надаючи перевагу іншим виробникам аналогічної продукції, не згаданим у цьому керівництві. За виключенням помилок або опущень назви запатентованих виробів вказуються з великої літери.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Проте опублікований матеріал розповсюджується без будь-яких явних або певних гарантій. Відповідальність за тлумачення та використання матеріалу лежить на читачі. ВООЗ в жодному разі не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок використання цього матеріалу.

Дизайн виконаний агенцією «Айріс Ком'юнікейшн» (Inis Communication).

# Зміст

Подяка .....	iv
Скорочення та аббревіатури .....	v
Визначення .....	vii
1. Вступ .....	1
2. Виявлення популяцій для профілактичного лікування туберкульозу .....	11
3. Скринінг на туберкульоз та виключення захворювання на туберкульоз перед проведенням профілактичного лікування .....	25
4. Тестування на виявлення туберкульозної інфекції .....	33
5. Профілактичне лікування туберкульозу .....	41
6. Безпека та управління побічними реакціями на лікарські засоби при профілактичному лікуванні туберкульозу .....	67
7. Підтримка осіб у прихильності та проходженні профілактичного лікування туберкульозу .....	83
8. Моніторинг і оцінка .....	93
9. Питання етики та профілактичне лікування туберкульозу .....	101
Список літератури .....	104
<b>Додатки</b>	
Додаток 1. Обґрунтування інвестицій у скринінг на туберкульоз та профілактичне лікування туберкульозу .....	115
Додаток 2. Повідомлення від різних зацікавлених сторін .....	116
Додаток 3. Механізми координації для підтримки ПУПЛТ .....	121
Додаток 4. Питання вартості ПУПЛТ .....	123
Додаток 5. Контрольний список складових ПУПЛТ в оглядах національних програм .....	126
Додаток 6. Змінні, що збираються для оцінки контактів хворих на туберкульоз .....	130

## Веб-додатки

Web Annex A. Pharmacokinetics modelling and simulation studies for dosages of 6Lfx and 3HP  
<https://doi.org/10.2471/B09127>

Web Annex B. Conflict of interest assessment for experts contributing to the handbook content  
<https://doi.org/10.2471/B09117>

# Подяка

Друге видання *операційного керівництва ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 1: Профілактика – профілактичне лікування туберкульозу* підготували Avinash Kanchar та Saskia den Boon, за підтримки Dennis Falzon та Matteo Zignol та під загальним керівництвом Tereza Kasaeva, директора Всесвітньої програми ВООЗ боротьби з туберкульозом.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) висловлює подяку групам з розробки керівництв, групам зовнішнього рецензування, керівним групам керівництва ВООЗ та іншим експертам, які з 2020 року беруть участь у розробці консолідованих настанов ВООЗ з туберкульозу Модуль 1: Профілактика – профілактичне лікування туберкульозу, з якими узгоджується це керівництво.

ВООЗ також визнає внесок таких учасників:

Технічна консультативна група з дозування протитуберкульозних препаратів для дорослих та дітей за надання рекомендацій щодо дозування схем ПЛТ у [розділі 5](#);

Peter Kerndt та Севім Ахмедов (Агентство США з міжнародного розвитку, Вашингтон, округ Колумбія: Сполучені Штати Америки [США]) надали зміст [вставки 2](#) та іншу інформацію про оцінку контактів у [розділі 2](#);

Anthony D. Harries (Міжнародний союз проти туберкульозу та хвороб легень, Франція) за надання інформації з проєкту 7–1–7 у [розділі 2](#);

Ethel Leonor Noia Maciel (Міністерство охорони здоров'я Бразилії) та Tiemi Arakawa, Luiz Henrique Arroyo, Fernanda Dockhorn Costa Johansen, Nicole Menezes de Souza, Daniele Gomes dell Orti, Maria do Socorro Nantua Evangelista, Luiza Ohana Harada та Daniele Maria Pelissari (Національна програма боротьби з ТБ, Міністерство охорони здоров'я Бразилії) за внесок у передовий досвід країни та досвід передачі навичок щодо призначення ПЛТ у [розділі 5](#);

Kleydson Andrade (ВООЗ Бразилії), Lastone Chitembo (ВООЗ Замбії), Maria Regina Christian (ВООЗ Індонезії), Serongkea Deng (ВООЗ Камбоджі), Razia Fatima (Міністерство охорони здоров'я Пакистану), Laeeq Ahmad Khawaja та Nazis Arefin Saki (ВООЗ Пакистану), Fernanda Dockhorn Costa Johansen та Daniele Maria Pelissari (Національна програма боротьби з ТБ, Міністерство охорони здоров'я Бразилії), та Quang Hieu Vu (ВООЗ В'єтнаму) за надання прикладів країн у [розділі 5](#);

Ryo Miyakawa, Rada Savic, Maureen Shin та Belén Perez Solans (Університет Каліфорнії у Сан-Франциско, Сан-Франциско, США) за підготовку звіту про фармакокінетичне моделювання та імітацію щоденного прийому левофлоксацину протягом 6 місяців (6Lfx) у [Веб-додатку А](#);

Anneke C. Hesseling та Louvina van der Laan (Стелленбоський університет, Південна Африка), Paolo Denti, Lufina Tsirizani Galileya та Roeland Wasmann (Університет Кейптауну, Південна Африка), та Rosanna Boyd (Центри з контролю та профілактики захворювань в США (ЦКПХ, США) за підготовку звіту про фармакокінетичне моделювання та імітацію щотижневого прийому рифапентину та ізоніазиду протягом 3 місяців (ЗНР) у [Веб-додатку А](#);

Anurag Bhargava (Єнепайський медичний коледж, Індія), та Gavin Churchyard та Makaita Gombe (The Aurum Institute, Південна Африка) за загальний внесок у перегляд керівництва.

Це керівництво було підготовлено за рахунок гранту ВООЗ від Агентства США з міжнародного розвитку.

# Скорочення та аббревіатури

<b>1HP</b>	щоденний прийом рифапентину плюс ізоніазиду протягом 1 місяця
<b>3HP</b>	щотижневий прийом рифапентину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців
<b>3HR</b>	щоденний прийом рифампіцину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців
<b>4R</b>	щоденна монотерапія рифампіцином протягом 4 місяців
<b>6H</b>	щоденна монотерапія ізоніазидом протягом 6 місяців
<b>6Lfx</b>	щоденна монотерапія ізоніазидом протягом 6 місяців
<b>9H</b>	щоденна монотерапія ізоніазидом протягом 9 місяців
<b>ВВАФТ</b>	виявлення випадків активної форми туберкульозу
<b>АРТ</b>	антиретровірусна терапія
<b>АРВ-препарати</b>	антиретровірусні препарати
<b>БЦЖ</b>	бацила Кальметта-Герена
<b>КМД</b>	комп'ютерна медична діагностика
<b>СРБ</b>	С-реактивний білок
<b>РГ ОГК</b>	рентгенографія органів грудної клітини
<b>DSD</b>	диференційне надання послуг з питань ВІЛ
<b>ELISA</b>	імуноферментний аналіз
<b>ФК</b>	фіксована комбінація
<b>GDG</b>	Група з розробки керівництва
<b>HMIS</b>	Інформаційна система управління охороною здоров'я
<b>IFN-γ</b>	гамма-інтерферон
<b>IGRA</b>	аналіз на вивільнення гамма-інтерферону
<b>ПЛІ</b>	профілактичне лікування ізоніазидом
<b>ФПП</b>	функціональна проба печінки
<b>Lfx</b>	левофлоксацин
<b>MP-ТБ</b>	мультирезистентний туберкульоз
<b>МіО</b>	моніторинг і оцінка
<b>mWRD</b>	молекулярний швидкий діагностичний тест, рекомендований ВООЗ
<b>НУО</b>	неурядова організація
<b>ННІЗТ</b>	ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази
<b>НІЗТ</b>	нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази
<b>НПТ</b>	Національна програма з боротьби з туберкульозом
<b>ІП</b>	інгібітори протеази
<b>ПУПЛТ</b>	програмне управління профілактичним лікуванням туберкульозу
<b>ОБП</b>	очищений білковий продукт

<b>РКД</b>	рандомізоване контрольоване дослідження
<b>ВР</b>	відносний ризик
<b>Риф-ТБ</b>	рифампіцин-резистентний туберкульоз
<b>СОП</b>	стандартна операційна процедура
<b>ТБ</b>	туберкульоз
<b>ПОЗ ТБ</b>	Платформа обміну знаннями щодо туберкульозу
<b>ШТА</b>	шкірний тест на антигени <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>TDF</b>	тенофовіру дизопроксил фумарат
<b>ФНП</b>	фактор некрозу пухлини
<b>ПЛТ</b>	профілактичне лікування туберкульозу
<b>ШТТ</b>	шкірний туберкуліновий тест
<b>UNHLM</b>	нарада високого рівня ООН з туберкульозу
<b>ВООЗ</b>	Всесвітня організація охорони здоров'я



# Визначення

*Примітка:* Якщо не вказано інакше, визначення, перелічені нижче, застосовуються до термінів, що використовуються в цьому керівництві. В інших контекстах вони можуть мати різні значення.

**Виявлення випадків активної форми туберкульозу (ВВАФТ):** синонім систематичного скринінгу на туберкульоз (ТБ), хоча, як правило, передбачає скринінг, що проводиться поза медичними закладами.

**Підліток:** особа віком від 10 до 19 років.

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

**Група ризику:** будь-яка група людей, у яких поширеність або захворюваність на туберкульоз значно більша, ніж у загальній популяції.

**Бактеріологічно-підтверджений туберкульоз:** туберкульоз, діагностований в біологічному зразку шляхом мікроскопії мазка, посіву або швидкого діагностичного тесту, схваленого WHO, наприклад, Xpert® MTB/RIF, або ліпоарабіноманнанового тесту бокового зсуву.

**Дитина:** особа віком до 10 років.

**Контакт:** особа, яка тісно спілкувалась із хворим на туберкульоз.

**Дослідження контактів:** систематичне виявлення попередньо недіагностованого захворювання на туберкульоз та туберкульозної інфекції (ТБІ) серед контактів нульового пацієнта та/або місць передачі. Дослідження контактів складається з оцінки та/або тестування та надання відповідної протитуберкульозної терапії (для осіб з підтвердженим туберкульозом) або профілактичного лікування туберкульозу (для осіб без захворювання на туберкульоз).

**Тісний контакт:** особа, яка не перебуває у безпосередній близькості, але знаходиться поруч у закритому просторі, наприклад, на громадських зборах, на робочому місці чи в установі тривалий час протягом дня з нульовим пацієнтом за три місяці до початку поточного лікування туберкульозу.

**Підхід до диференційованого надання послуг з питань ВІЛ:** особистісний підхід до спрощення надання послуг з питань ВІЛ через каскад для кращого задоволення потреб ЛЖВІЛ та зменшення зайвих навантажень на систему охорони здоров'я.

**Умова високої передачі туберкульозу:** умова великого скупчення осіб з невиявленим або недіагностованим захворюванням на туберкульоз, або ризик наявності інфікованих хворих на туберкульоз та високий ризик передачі туберкульозу. Хворі на туберкульоз мають найвищий рівень поширення інфекції, коли їх не лікують або недостатньо лікують. Передача буде підвищена операціями, що призводять до утворення аерозолів та наявності чутливих людей.

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

**Нульовий пацієнт з ТБ:** нещодавно виявлена особа будь-якого віку з новим або рецидивуючим туберкульозом у конкретному приміщенні або інших порівнянних умовах, в які, можливо, потрапили інші. Нульовий пацієнт – це особа, на якій зосереджено дослідження контактів, але це не обов'язково вихідний випадок.

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

**Латентна туберкульозна інфекція:** стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *M. tuberculosis*, що не має ознак клінічно виявленого захворювання на туберкульоз. Більшість інфікованих людей не мають ознак або симптомів туберкульозу, але мають ризик захворювання на туберкульоз. Оскільки інфекція не завжди вважається латентною, наразі використовується термін «туберкульозна інфекція». Досі не існує єдиного золотого стандарту для виявлення інфекції *M. tuberculosis* у людини.

**Особи, що вживають наркотичні засоби:** особи, що вживають шкідливі чи небезпечні психоактивні речовини, що можуть негативно вплинути на здоров'я, соціальне життя, ресурси та правовий статус.

**Програмне управління профілактичним лікуванням туберкульозу (ПУПЛТ):** всі скоординовані дії державних та приватних систем охорони здоров'я та громади для надання ПЛТ людям, які цього потребують.

**Шкірний тест:** внутрішньошкірна інокуляція або туберкуліну (ШТТ), або антигену *M. tuberculosis* (ШТА), для викликання відповідь, що вказує на ТБІ.

**Систематичний скринінг на туберкульоз:** систематизоване виявлення людей з ризиком туберкульозу у заздалегідь визначеній цільовій групі з використанням тестів, обстежень або інших процедур, що можна швидко застосувати. Серед осіб з позитивним результатом, діагноз потрібно встановити одним або декількома діагностичними тестами та додатковими клінічними оцінками, які разом мають високу точність. Цей термін іноді використовується як синонім виявлення випадків активної форми туберкульозу. Він відрізняється від тестування на виявлення туберкульозної інфекції за допомогою шкірного тесту або аналізу на вивільнення гамма-інтерферону.

**Профілактичне лікування туберкульозу (ПЛТ):** лікування, яке пропонується особам, які вважаються хворими на ТБІ та у яких є можливий ризик розвитку захворювання на туберкульоз, щоб зменшити цей ризик. Таке лікування називають лікуванням (латентної) туберкульозної інфекції або профілактичним лікуванням ТБ.

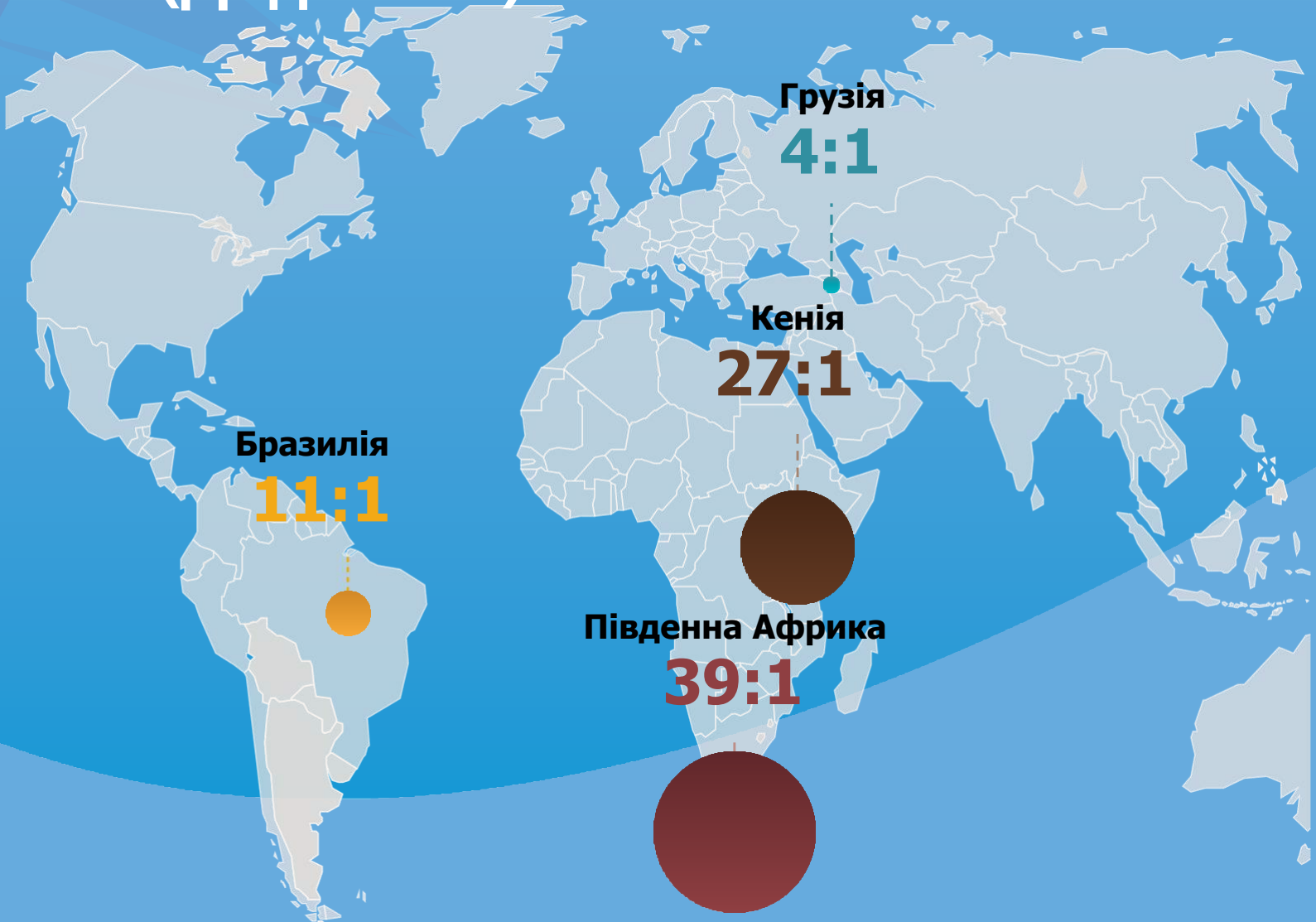
**Туберкульоз (ТБ):** інфекційне захворювання, спричинене бактерією *M. tuberculosis*. У цьому документі його зазвичай називають «захворюванням на ТБ», щоб відрізнити його від «туберкульозної інфекції». У деяких джерелах його називають активною формою туберкульозу.

**Туберкульозна інфекція (ТБІ):** стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *M. tuberculosis* без клінічно вираженого захворювання на ТБ. Більшість інфікованих людей не мають ознак або симптомів туберкульозу, але мають ризик захворювання на туберкульоз. ТБІ раніше називалась «латентною туберкульозною інфекцією» або ЛТБІ, але, оскільки інфекція не завжди вважається латентною, перевагу віддають терміну ТБІ. Досі не існує єдиного золотого стандарту для виявлення інфекції *M. tuberculosis* у людини.

**Недостатня маса тіла:** у осіб віком  $\geq 19$  років, як правило, індекс маси тіла  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>; у осіб віком  $< 19$  років, співвідношення вага/вік  $< -2$ .



**ПЛТ** разом зі скринінгом на ТБ призводять до суттєвої окупності інвестицій, від 4 до 39 дол. США, за кожен інвестований долар, та зменшують вартість лікування ТБ для суспільства (Додаток 1).



# 1. Вступ

## Ключові моменти

- Профілактичне лікування туберкульозу (або ПЛТ) вважається одним із найважливіших санітарних заходів для захисту осіб, заражених *M. tuberculosis*, тих, хто контактував з хворими на ТБ, та має вищий ризик розвитку захворювання на ТБ, а також спільнот.
- Досягнення нових цілей, встановлених нарадою високого рівня ООН з туберкульозу (UNHLM), вимагатиме значного розширення послуг з питань ПЛТ у каскаді допомоги для усіх, хто потребує ПЛТ. Великі капіталовкладення у зміцнення системи охорони здоров'я та мобілізація відповідних людських та фінансових ресурсів необхідні для програмного управління ПЛТ (ПУПЛТ).
- Поширення ПЛТ серед цільових популяцій, ймовірно, призведе до значних дивідендів громади та окупності інвестицій.
- Міністерства охорони здоров'я та інші зацікавлені сторони повинні забезпечити належне фінансування та ресурси для посилення потенціалу програм для проведення ефективних досліджень контактів.
- Підхід до каскаду допомоги для ПУПЛТ включає чотири етапи, за якими люди отримують допомогу при туберкульозній інфекції, а саме: (i) виявлення людей, придатних до ПЛТ, (ii) скринінг на ТБ та виключення захворювання на ТБ, (iii) тестування на виявлення туберкульозної інфекції та (iv) початок та завершення ПЛТ. Це керівництво зосереджено на каскаді допомоги та висвітлює елементи, які потребують програмного визначення пріоритетів та інвестицій на кожному етапі.

## 1.1 Загальна інформація

За оцінкою приблизно четверта частина населення світу заражена *M. tuberculosis* (1,2). Ризик захворювання на ТБ після інфекції залежить від декількох факторів, найважливішим з яких є ослаблений імунологічний статус (3). У переважній більшості інфікованих людей не проявляється жодних ознак чи симптомів ТБ та інфекції, хоча у них підвищений ризик захворювання на ТБ та інфекції. У середньому близько у 5-10 % інфікованих розвиватиметься захворювання на ТБ протягом усього життя, у більшості з них протягом перших п'яти років після початкового зараження (4). Прибл. у 75 % людей, у яких розвивається захворювання на ТБ після контакту із хворим на ТБ, ТБ проявляється протягом року після діагностики ТБ нульового пацієнта, а у 97 % розвивається туберкульоз протягом двох років (5). Дослідження молекулярного типування у країнах з малим тягарем ТБ також продемонстрували, що серед тих, у кого захворювання розвивається протягом 15 років після контакту з хворим на ТБ, ймовірність розвитку захворювання протягом 1, 2 та 5 років становила 45 %, 62 % та 83 % відповідно (6). Таким чином, люди, які живуть з ВІЛ, особи, які контактують із хворими на ТБ, люди, які перебувають у місцях масового скупчення людей, наприклад, у в'язницях, та особи з імунодефіцитними захворюваннями мають високий ризик захворювання на ТБ, а, отже, є пріоритетними групами для ПЛТ. На жаль, наразі доступні біомаркери та тести на виявлення туберкульозної інфекції не розрізняють нещодавню та минулу інфекцію, а право на ПЛТ залежить від клінічного та радіологічного виключення ТБ серед осіб та груп, які мають високий ризик ТБ при використанні тестів, що допоможуть прийняти рішення, за наявності.

Стратегія подолання туберкульозу ВООЗ(7) віддає пріоритет ПЛТ серед людей з високим ризиком як основної складової.

1. ПУПЛТ входить у структуру профілактичних дій, передбачених у компонентах 1 та 2 Стратегії подолання туберкульозу. Воно включає скринінг на ТБ, заходи боротьби з інфекцією, профілактику та лікування ВІЛ

та інших супутніх захворювань, доступ до єдиної системи охорони здоров'я, соціальний захист та боротьбу з бідністю. Стратегія передбачає показники для моніторингу прогресу та встановлення глобальної мети досягнення 90 % охоплення ПЛТ серед ЛЖВІЛ та побутових контактів хворих на ТБ до 2025 року (8). ПУПЛТ також вважається ключовим втручанням для країн з малим тягарем ТБ, які ведуть боротьбу з ТБ (8). У той час як попит на послуги з питань ПЛТ поступово зростає в усьому світі, доступ для багатьох людей групи ризику залишається низьким, а цілі, встановлені на UNHLM 2018 року, не були досягнуті, за винятком підмети щодо людей, які живуть з ВІЛ. У період з 2018 по 2022 рік доступ до ПЛТ отримали 15,5 млн осіб (52 % від цільового значення у 30 млн), з них 11,3 млн осіб мали ВІЛ (> 100 % від цільового значення), 2,2 млн дітей віком до 5 років (55 % від цільового значення у 4 мільйони) та 2 мільйони людей віком  $\geq$  5 років (10 % від цільового значення у 20 мільйонів) (9). Охоплення контактів, зокрема, залишається дуже низьким та потребує поширення.

У вересні 2023 року на другій UNHLM держави-члени підписали політичну декларацію, зобов'язуючись діагностувати та вилікувати 45 мільйонів осіб, хворих на ТБ до кінця 2027 року та надати 45 мільйонам осіб ПЛТ для захисту від розвитку захворювання на ТБ у цей період (10). Ціль ПЛТ у декларації – 15 мільйонів людей, які живуть з ВІЛ, та 30 мільйонів побутових контактів хворих на ТБ, у т.ч. діти. Досягнення цих цілей тягне за собою масштабне розширення послуг з питань ПЛТ шляхом зміцнення системи охорони здоров'я та мобілізації відповідних людських та фінансових ресурсів. Незважаючи на те, що необхідні інвестиції можуть бути суттєвими, можна очікувати великої окупності від поширення посиленого підходу до скринінгу на ТБ у комбінації з ПЛТ (Додаток 1) (11,12). У цьому контексті міністерствам охорони здоров'я необхідно вжити невідкладних заходів щодо перепроєктування ПУПЛТ та мобілізації ресурсів для підтримки швидкого поширення ПЛТ відповідно до останніх керівництв ВООЗ (2024) (13). У Таблиці 1 наведені останні рекомендації ВООЗ щодо ПЛТ, що обговорюються у цьому керівництві.

На підтримку цих керівництв це керівництво визначає основні міркування та етапи впровадження програмного поширення ПЛТ та надає інструменти для впровадження та інструкції з метою адаптації до локального контексту, а також показники моніторингу та оцінки ПУПЛТ. Воно висвітлює ключові елементи, які слід враховувати в догляді за пацієнтами, національному стратегічному плануванні та мобілізації ресурсів. У керівництві містяться практичні поради щодо полегшення впровадження рекомендацій, заснованих на фактичних даних, у Таблиці 1, та не містяться додаткові рекомендації. Хоча в керівництві зосереджено увагу на країни з великим тягарем ТБ та ВІЛ, міркування щодо впровадження можуть застосовуватися і до країн з великим тягарем ТБ. Це керівництво призначене для надання рекомендацій фахівцям в області охорони здоров'я в межах міністерств охорони здоров'я та інших установ, та зацікавленим сторонам у сфері охорони здоров'я, включаючи керівників програм ВІЛ та ТБ на національному, субнаціональному та районному рівнях; фахівцям у сфері охорони здоров'я та працівникам агентств з розвитку та технічних агентств, неурядовим організаціям (НУО), а також громадськості та громадським організаціям, які беруть участь у підтримці послуг з питань ПЛТ.

Зміст керівництва оновлено з першого видання, випущеного у 2020 році. Секретаріат ВООЗ відповідав за оновлення тексту та запросив експертів, залучених до розробки відповідних керівництв, переглянути їхній зміст (див. також Додаток 2 (13)). Крім того, ВООЗ запропонувала країнам надати приклади успішного поширення різних елементів ПУПЛТ та стилістично відредагувала зміст. Інформацію про дозування лікарських засобів у розділі 5 було оновлено за участі технічною консультативною групою з дозування протитуберкульозних препаратів для дорослих та дітей, а також груп студентів, які беруть участь у фармакокінетичному моделюванні двох відповідних схем ПЛТ (див. також Вебдодаток А) Авторів цього керівництва попросили подати заяви про наявність/відсутність зацікавленості, що були оцінені секретаріатом ВООЗ (див. також Веб-додаток В.)

## Таблиця 1. Рекомендації в Консолідованих настановах ВООЗ з туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу(13)<sup>a</sup>

### 1.1. Виявлення популяцій для профілактичного лікування туберкульозу

#### Люди, які живуть з ВІЛ

1. Дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ, які навряд чи мають захворювання на ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами повинні проходити профілактичне лікування туберкульозу у межах комплексного пакету допомоги ВІЛ-інфікованим людям. Лікування також слід надавати тим, хто проходить антиретровірусну терапію, вагітним жінкам та тим, хто раніше проходив лікування туберкульозу, незалежно від ступеня імунодепресії та навіть якщо тестування на виявлення ТБ недоступне.
2. Немовлята віком до 12 місяців, що живуть із ВІЛ, які контактують з особою із ТБ та які навряд чи мають захворювання на ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, повинні отримувати профілактичне лікування туберкульозу.
3. Діти віком  $\geq$  12 місяців, що живуть із ВІЛ, які навряд чи мають захворювання на ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, повинні отримувати профілактичне лікування туберкульозу у межах комплексного пакету допомоги ВІЛ-інфікованим людям, якщо вони живуть в умовах високої імовірності передачі туберкульозу, незалежно від наявності контакту з хворими на ТБ.
4. Усі діти, що живуть із ВІЛ, які успішно пройшли лікування захворювання на ТБ, можуть проходити профілактичне лікування туберкульозу.

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

5. Дітям віком до 5 років, які є побутовими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень та у яких не виявлено захворювання на ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, слід проводити профілактичне лікування туберкульозу, навіть якщо тест на виявлення ТБ недоступний.
6. Дітям віком  $\geq$  5 років, підліткам та дорослим, які є побутовими контактами людей з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом легень та у яких не виявлено захворювання на ТБ за відповідною клінічною оцінкою або згідно з національними керівництвами, можна проводити профілактичне лікування туберкульозу.

#### Інші групи ризику

7. Осіб, які починають анти-ФНП терапію, або отримують діаліз, або готуються до трансплантації органів чи переливання крові, або мають силікоз, слід систематично перевіряти та лікувати туберкульозну інфекцію.
8. Систематичне тестування та лікування туберкульозної інфекції може розглядатися для ув'язнених, фахівців у сфері охорони здоров'я, іммігрантів з країн з великим тягарем ТБ, бездомних та осіб, що вживають наркотичні засоби.

### 1.2. Скринінг на ТБ та виключення захворювання на ТБ

9. Немовлята та діти, що живуть із ВІЛ, які мають слабкий набір ваги, лихоманку або поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти перевірку на наявність ТБ та інших захворювань, що викликають такі симптоми. Якщо захворювання на ТБ виключено після відповідної клінічної оцінки або відповідно до національних керівництв, цим дітям слід запропонувати профілактичне лікування туберкульозу, незалежно від їхнього віку.
10. Дорослим та підліткам, що живуть із ВІЛ, слід пройти скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Ті, хто не повідомляють про симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати ваги або нічної пітливості, навряд чи мають захворювання на ТБ. Ті, хто повідомляють про будь-який із цих симптомів, можуть мати ТБ, повинні пройти скринінг на ТБ та інші захворювання, та отримати профілактичне лікування туберкульозу, якщо захворювання на ТБ виключено, незалежно від їхнього статусу антиретровірусної терапії.

11. Серед дорослих та підлітків, що живуть із ВІЛ, рентгенографія органів грудної клітки може проводитись для виявлення захворювання на ТБ.

12. Серед дорослих та підлітків, що живуть із ВІЛ, С-реактивний білок при граничному значенні > 5 мг/л можна застосовувати для виявлення захворювання на ТБ.

13. Серед дорослих та підлітків, що живуть із ВІЛ, молекулярні швидкі діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ, можуть проводитись для виявлення захворювання на ТБ.

14. Серед ВІЛ-негативних побутових контактів віком  $\geq 5$  років та інших груп ризику відсутність будь-яких симптомів ТБ та відсутність аномальних результатів рентгенографії органів грудної клітки є підставою для виключення захворювання на ТБ перед проведенням профілактичного лікування туберкульозу.

15. Серед осіб віком  $\geq 15$  років у популяціях, яким рекомендовано скринінг на ТБ, систематичний скринінг на захворювання на ТБ можна проводити шляхом оцінки симптомів, рентгенографії органів грудної клітки або молекулярних швидких діагностичних тестів, рекомендованих ВООЗ, окремо або в комбінації.

16. Серед осіб віком до 15 років, які є тісними контактами хворих на ТБ, необхідно проводити систематичний скринінг на захворювання на ТБ із оцінкою таких симптомів, як кашель, лихоманка або недостатній набір ваги; або рентгенографія органів грудної клітки; або в комбінації.

### 1.3. Тест на виявлення туберкульозної інфекції

17. Для тесту на виявлення туберкульозної інфекції може бути використаний шкірний туберкуліновий тест (ШТТ) або аналіз на вивільнення гамма-інтерферону (IGRA).

18. Шкірні тести на антигени *Mycobacterium tuberculosis* (ШТА) можуть використовуватись для виявлення туберкульозної інфекції.

### 1.4. Варіанти профілактичного лікування ТБ

#### Профілактичне лікування туберкульозу ізоніазидом або рифаміцинами

19. Незалежно від ВІЛ-статусу рекомендовані такі варіанти профілактичного лікування туберкульозу: 6 або 9 місяців ізоніазиду щодня або 3-місячна схема рифапентину плюс ізоніазид щотижня, або 3-місячна схема ізоніазиду плюс рифампіцину щодня.

20. Можливі такі альтернативні варіанти профілактичного лікування туберкульозу незалежно від ВІЛ-статусу: 1-місячна схема рифапентину плюс ізоніазиду щодня або 4 місяці щоденного прийому рифампіцину.

#### Профілактичне лікування туберкульозу левофлоксацином

21. Контакти хворих на мультирезистентний або рифампіцин-резистентний туберкульоз повинні щоденно приймати левофлоксацин протягом 6 місяців в рамках профілактичного лікування туберкульозу.

<sup>a</sup>Умови, при яких застосовуються ці рекомендації, та детальна інформація про їхнє виконання обговорюються у розділах нижче

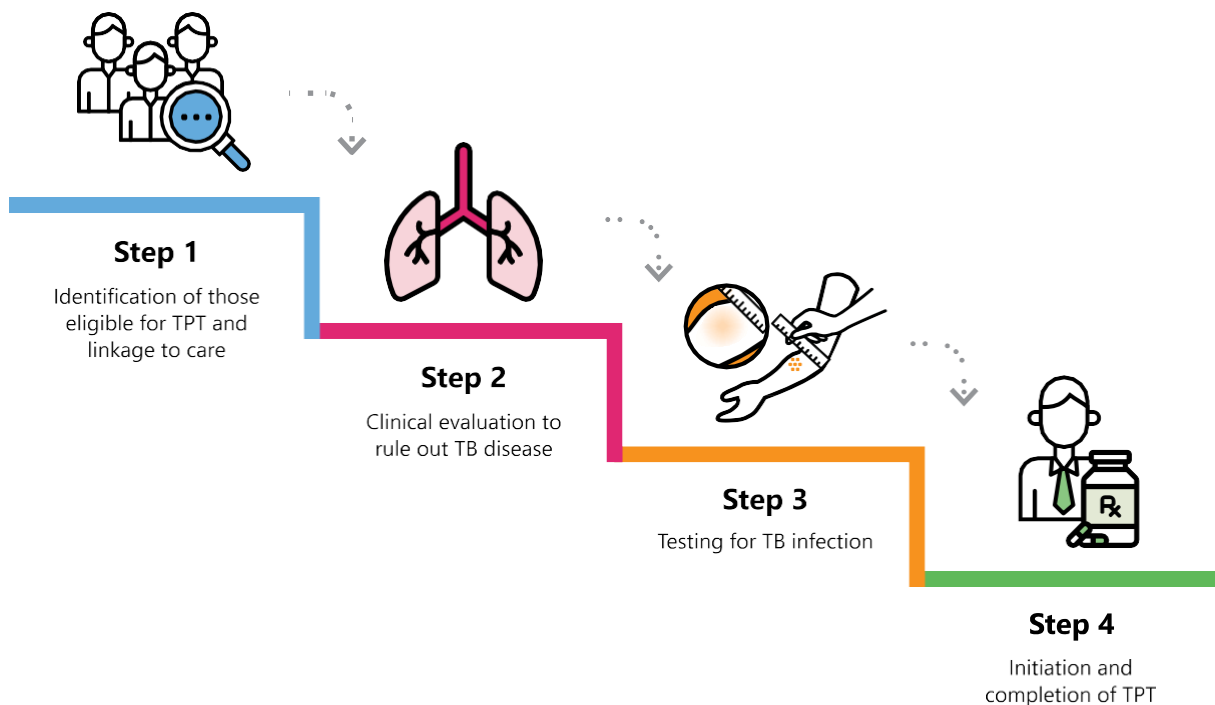


## 1.2 Підхід каскаду допомоги

ПУПЛТ вже давно є низькопріоритетним втручанням національних програм через інші конкуруючі пріоритети. Оскільки держави-члени взяли на себе зобов'язання вжити невідкладних заходів щодо припинення епідемії ТБ (10), необхідні інвестиції у зміцнення систем охорони здоров'я та комплексний підхід до «каскаду допомоги» для поширення ПУПЛТ (рис. 1) (14–16). Цей підхід для ПУПЛТ включає чотири етапи, за якими люди отримують допомогу при туберкульозній інфекції:

(i) виявлення людей, придатних до ПЛТ, (ii) скринінг на ТБ та виключення захворювання на ТБ, (iii) тестування на виявлення туберкульозної інфекції та (iv) початок та завершення ПЛТ. Це керівництво зосереджено на каскаді допомоги та висвітлює елементи, які потребують програмного визначення пріоритетів та інвестицій на кожному етапі.

**Рис. 1. Підхід до каскаду допомоги для поширення профілактичного лікування туберкульозу (ПЛТ)**



ТБ – туберкульоз; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу

Джерело: Oxlade et al. (15). Змінено та використано з дозволу власника авторських прав, Міжнародного союзу проти туберкульозу та хвороб легень.

Програмне впровадження та поширення послуг з питань ПЛТ потребує посилення кожного елемента в каскаді допомоги, починаючи з виявлення цільової популяції до профілактичного лікування (рис. 1). Це допоможе здійснити систематичне виявлення та надання доступу до повного курсу ПЛТ усім особам з найбільшим ризиком захворювання на ТБ, для покращення здоров'я та зменшення тривалої передачі ТБ. Систематичний огляд та мета-аналіз показав значні прогалини в каскаді допомоги та вибування осіб з дослідження на кожному етапі, з найбільшими втратами на етапах первинного тестування серед осіб, яким призначено скринінгу на ТБ, завершення медичного обстеження, якщо результат тесту виявився позитивним, рекомендації лікаря щодо лікування та завершення терапії на початку (16). Загалом серед тих, хто був допущений до ПЛТ, менше 20 % завершили увесь каскад допомоги (16). Слід зазначити, що ці дані взято з досліджень, проведених у розвинутих країнах, а показники вибування можуть бути ще вищими за програмних умов у країнах з обмеженими ресурсами.

У [Додатках 2-5](#) представлені списки та інші пропозиції щодо координації дій у країнах, складання бюджету, планування та перегляду складової ПУПЛТ в рамках медичних послуг. Послуги з питань ПЛТ повинні бути інтегровані у скринінг на ТБ та епідеміологічні обстеження серед цільових популяцій (17). Людям із позитивним результатом скринінгу, наприклад, симптомами туберкульозу або аномальними результатами рентгенографії органів грудної клітки (РГ ОГК), необхідно пройти діагностичне тестування на виявлення ТБ за допомогою швидких молекулярних тестів та лікування ТБ, якщо буде виявлено позитивний результат. Коли виключається захворювання на ТБ особу слід оцінити на наявність туберкульозної інфекції та надати ПЛТ (див. також алгоритм на [рис. 6](#) у [розділі 4](#)). Краща ретенція та направлення осіб, яких оцінюють на ТБ, виявлення тих, хто був допущений до ПЛТ, та розвиток більш зручних та доступних послуг забезпечать початок та завершення ПЛТ значної частини людей, хворих на туберкульозну інфекцію, тим самим зменшивши обсяг туберкульозної інфекції, з якої бере початок захворювання на ТБ (18). Інформаційно-просвітницька діяльність на різних рівнях є дуже важливою. У цьому керівництві містяться повідомлення про ПЛТ для міністерств охорони здоров'я, фахівців у сфері охорони здоров'я, людей, які живуть з ВІЛ, та інших осіб, які пропонують ПЛТ, а також членів громади ([Додаток 2](#)).

### 1.3 Компоненти системи надання ПЛТ

Пріоритети, втручання та цілі країни повинні формувати національні зацікавлені сторони відповідно до місцевих вимог та наявних ресурсів. На [рис. 2](#) проілюстровані ключові міркування щодо ПУПЛТ.

- **Національна політика або керівництва** визначають втручання та дії, що мають бути вжиті. Вони повинні бути розроблені шляхом активних консультацій та базуватися на каскаді допомоги в рамках ПЛТ та потребах популяцій ризику в рамках національного стратегічного планування щодо ТБ.
- **Інфраструктура охорони здоров'я** повинна бути доступною для надання доступу до скринінгу на ТБ, рентгенографії, тестів на виявлення туберкульозної інфекції та ПЛТ. Інфраструктура охорони здоров'я включає систему закупівель та постачання, інформаційні технології та цифрові інструменти, а також системи для роботи з населенням.
- **Людські ресурси та підготовка** необхідні для належного та послідовного впровадження керівництва щодо ПЛТ. Стандартний навчальний план та освітні матеріали, безперервна освіта та набуття навичок підвищують якість роботи лікарів.
- **Створення попиту** має важливе значення для вирішення незадоволених потреб у ПЛТ. Для цього потрібні постачальники медичних послуг, люди, придатні до ПЛТ, хворі на ТБ та їхні сім'ї.
- **Нагляд та моніторинг** є необхідними для надання високоякісних послуг на кожному рівні системи охорони здоров'я, що повинні доповнювати рутинний моніторинг, оцінку та інформацію про здоров'я.
- **Огляд та коригування політики** повинна проводити технічна робоча група, що оцінює хід впровадження та поширення ПЛТ, встановлює пріоритети для розподілу ресурсів та вдосконалює політику та практику.
- **Додаткове фінансування** та стійкі фінансові інвестиції для всіх складових є важливими для успішного впровадження. Для забезпечення сталості послуги з питань ПЛТ можуть бути інтегровані в інші програми, такі як послуги з виявлення випадків ВІЛ, туберкульозу та метадонові програми. Фахівці у сфері охорони здоров'я та громади повинні мати відповідні можливості, компенсацію та стимули для поширення ПЛТ.

Пункти, що враховуються для складання бюджету та планування програмного управління ПЛТ, вказані у [Додатку 4](#). Інтегрований інструмент охорони здоров'я для планування та розрахунку витрат на лікування ТБ – це веб-інструмент, призначений для підтримки національного стратегічного планування охорони здоров'я в середньостроковій перспективі, що також може використовуватись для визначення вартості послуг з питань ПЛТ та пов'язаних програм та витрат на системи охорони здоров'я (19). У [Додатку 5](#) наведено **контрольний список (A5.1)** складових ПУПЛТ, що необхідно враховувати під час розробки національного стратегічного плану та під час перегляду національних програм боротьби з ТБ та/або ВІЛ.

Рис. 2. Міркування щодо впровадження ПУПЛТ



## 1.4 Цілі та структура операційного керівництва

Мета цього оперативного керівництва – підтримати країни у сприянні досягненню глобальних цілей ПЛТ. Запропоновані політичні міркування узгоджуються з актуальними керівництвами ВООЗ (Таблиця 1). У документі викладено міркування щодо впровадження на кожному етапі каскаду догляду. Виявлення та охоплення популяції ПЛТ – людей, які живуть з ВІЛ, та побутових контактів – та способи їхнього охоплення, розглядаються у розділі 2, де також надано рекомендації щодо створення системи дослідження контактів та інтеграції ПУПЛТ до систематичного скринінгу на ТБ. У розділі 3 розглядається другий етап каскаду допомоги: скринінг на ТБ та виключення захворювання на ТБ перед ПЛТ. У ньому представлено різні інструменти та тести, що можна використовувати для скринінгу на ТБ, а також етапи, на яких вони використовуються в каскаді ПУПЛТ. Третій етап, тестування на виявлення туберкульозної інфекції, розглядається у розділі 4, включаючи причини тестування на виявлення туберкульозної інфекції, популяції, які отримують найбільшу користь від тестування, доступні тести, їхні характеристики та аргументи на користь та проти їхнього використання. У розділі 5 наведено огляд схем ПЛТ та доз препаратів ПЛТ, рекомендованих ВООЗ. У розділі описується надання ПЛТ для окремих популяцій та диференційованих послуг та впровадження. У розділі 6 детально описується безпека лікарських засобів для ПЛТ, управління побічними реакціями та взаємодія лікарських засобів у осіб із супутніми захворюваннями, які також отримують інші схеми лікування. У цьому розділі також розглядаються часті запитання та проблеми ПЛТ, зокрема, про тривалість захисту, коли ПЛТ необхідно повторити або розпочати повторно та чи викликає ПЛТ медикаментозну резистентність. Важливість прихильності та завершення ПЛТ підкреслюється у розділі 7, у якому описуються пацієнтоорієнтовані вказівки щодо втручань та стратегій для покращення прихильності, таких як диференційоване надання послуг та аліментарна підтримка, способи ефективного усунення перешкод для прихильності та конкретні поради у разі пропуску доз або перерв у ПЛТ. Моніторинг і оцінка (МіО) є важливими для ПУПЛТ, як показано у розділі 8, та надаються стандартні показники для моніторингу та оцінки послуг з питань ПЛТ з пропозиціями щодо

змінних даних, що повинні бути зафіксовані в національній інформаційній системі управління охороною здоров'я (HMIS), бажано за допомогою цифрових інструментів, щоб мінімізувати часові витрати на фахівців у сфері охорони здоров'я. У розділі 9 обговорюються етичні питання ПЛТ. У ньому міститься інформація про вимоги до отримання інформованої згоди та пропонуються способи вирішення проблем справедливості, стигми та прав людини.

З 2020 року Всесвітня програма ВООЗ боротьби з туберкульозом консолідувала свої нормативно-правові документи щодо всіх аспектів профілактики та лікування ТБ у 6 модулів: профілактика, скринінг, діагностика, лікування, діти та підлітки та супутні захворювання. Перший набір керівництв та керівництв із серії був виданий у Всесвітній день боротьби з туберкульозом у 2020 році з оновленими керівництвами та оперативним керівництвом щодо профілактики ТБ у Модулі 1.

У червні 2021 року Всесвітня програма боротьби з туберкульозом запустила Платформу ВООЗ для обміну знаннями про туберкульоз (ПОЗ ТБ), щоб покращити доступ до останніх керівництв та ресурсів ВООЗ щодо туберкульозу. ПОЗ ТБ надає обслуговування за принципом єдиного вікна для рекомендацій, керівництв, оперативних керівництв, навчальних модулів та інструментів для вдосконалення досліджень та збору доказів для розробки політики, таких як цільові профілі продуктів. Доступ до ПОЗ ТБ можна отримати онлайн, як додаток для смартфонів та планшетів, а також на стаціонарних комп'ютерах та ноутбуках.

ПОЗ ТБ постійно оновлюється, щоб надавати користувачам актуальний зміст різними мовами. Користувачі можуть надсилати пропозиції щодо подальшого вдосконалення.



Веб-сайт:  
  
<https://extranet.who.int/tbknowledge>

Додатки для ПОЗ ТБ:  
  
Android: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.whotbksp>

  
iOS: <https://apps.apple.com/in/app/who-tb-guide/id1569546750>



Туберкульоз – це одна з наймасовіших інфекційних «вбивць» у світі. ПЛТ зберігає здоров'я, зменшує смертність та передачу, а також рятує сім'ї від катастрофічних витрат.

**Час** органам управління та спонсорам стати більш активними, щоб допомогти людям з більшим ризиком ТБ отримати доступ до ПЛТ.



## 2. Виявлення популяцій для профілактичного лікування туберкульозу

### Ключові моменти

- Найбільшою складовою цілей UNHLM для профілактики є надання ПЛТ принаймні 30 мільйонам побутових контактів хворих на ТБ протягом 2023-2027 років. Інвестиції мають вирішальне значення для зміцнення потенціалу національної програми для дослідження контактів.
- Національні програми повинні передбачити інтеграцію послуг з питань ПЛТ із пошуком та повідомленням пропущених осіб із захворюванням на ТБ, а також систематичний зв'язок осіб, придатних до ПЛТ, із послугами з питань діагностики та лікування ТБ.
- Країни повинні досягти загального охоплення ПЛТ для людей, які живуть з ВІЛ, та побутових контактів хворих на ТБ віком < 5 років.
- Необхідно розробити політику ПЛТ для інших груп ризику, у т.ч. з особами, найбільше схильними до зараження ТБ, та осіб з високим ризиком прогресування від інфекції до захворювання.
- Необхідно створити національну технічну робочу групу або існуючий аналогічний механізм, уповноважений консультувати міністерство охорони здоров'я та національні програми боротьби з ТБ та ВІЛ щодо виявлення цільових популяцій та стратегій їхнього охоплення.

Першим кроком у поширенні ПУПЛТ є виявлення популяцій, придатних до ПЛТ. У керівництвах ВООЗ щодо ПЛТ рекомендується (13), щоб у цільові популяції входили особи, які відповідають одному або декільком із критеріїв нижче:

- висока поширеність туберкульозних інфекцій;
- високий ризик прогресування до захворювання на ТБ; та
- висока захворюваність на ТБ порівняно із загальною популяцією, що свідчить про високий ризик передачі ТБ.

Переваги ПЛТ, що переважають потенційний ризик ТБ або лікарської токсичності. Таким чином, ВООЗ рекомендує дві широкі групи ризику для систематичної оцінки придатності та надання ПЛТ:

1. Особи з підвищеним ризиком прогресування від інфекції до захворювання на ТБ:
  - люди, які живуть з ВІЛ та
  - хворі на силікоз, які починають або готуються до лікування фактором некрозу пухлини (ФНП), проходять діаліз або готуються до трансплантації органу або переливання крові.
2. Пацієнти з підвищеною ймовірністю захворювання на ТБ:
  - побутові контакти людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ, що зазвичай поділяються на:
    - дітей віком до 5 років та
    - дітей віком  $\geq$  5 років, підлітків та дорослих; та
  - осіб, що живуть або працюють в установах або в багатолюдних приміщеннях, наприклад, ув'язнені, фахівці у сфері охорони здоров'я, нещодавні іммігранти з країн з великим тягарем ТБ, бездомні та особи, що вживають наркотичні засоби.

## 2.1 Популяції, придатні до ПЛТ

### 2.1.1 Люди, які живуть з ВІЛ

У ЛЖВІЛ у 18 разів більше шансів на розвиток захворювання на ТБ, ніж у осіб без ВІЛ-інфекції, та їм слід надавати пріоритет для систематичного оцінювання та ПЛТ в усіх умовах (9). Незважаючи на великий прогрес у доступі та ефективності антиретровірусної терапії (АРТ), ТБ є найчастішою причиною смертності від синдрому набутого імунodefіциту (СНІД) у світі (20). У 2022 році ТБ спричинив понад 167 000 смертей серед ЛЖВІЛ та близько третини всіх випадків смерті від ВІЛ (9). ПЛТ підвищує виживаність людей, які живуть з ВІЛ, навіть якщо вони отримують АРТ (21). ПЛТ також забезпечує додатковий захист, якщо її починають одразу після успішного завершення лікування захворювання на ТБ у людей, які живуть з ВІЛ (21–23).

Хоча ПЛТ слід розглядати у немовлят віком до 12 місяців, що живуть із ВІЛ, з наявністю в анамнезі контакту із хворим на ТБ, діти, що живуть із ВІЛ (ДЖВІЛ) віком  $\geq$  12 місяців, повинні розглядатися для ПЛТ незалежно від контакту із хворим на ТБ. ПЛТ рекомендується для ДЖВІЛ, незалежно від того, проходять вони АРТ чи ні. Докази додаткової переваги ПЛТ серед ДЖВІЛ щодо АРТ є обмеженими, але вони є правдоподібними, враховуючи ефективність, виявлену серед дорослих із ВІЛ, які отримують АРТ плюс ПЛТ. Аналогічно, ефект ПЛТ у ДЖВІЛ після успішного завершення лікування ТБ значною мірою екстраполюється на користь, яку спостерігають у дорослих, що зазнали реінфекції та рецидиву ТБ.

Діти, народжені ВІЛ-інфікованими матерями, вразливі до ранньої туберкульозної інфекції через ризик матері захворіти на туберкульоз (24,25). Зважаючи на погані наслідки захворювання на ТБ в грудному віці, важливо розглянути ПЛТ для немовлят, у яких немає ознак захворювання на ТБ. Виключення захворювання на ТБ перед початком ПЛТ у немовлят з низькою вагою при народженні або недоїданням вимагає дуже ретельної оцінки. Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини (РМТСТ) пропонує важливу платформу для скринінгу цих немовлят на ТБ. Отже, слід встановити взаємозв'язок між послугами РМТСТ та національними програмами боротьби з ТБ (26).

ВООЗ також рекомендує надання ПЛТ серед ДЖВІЛ, які успішно завершили лікування захворювання на ТБ. ЛЖВІЛ стикаються з більшим ризиком рецидиву захворювання на ТБ порівняно з ВІЛ-негативними особами. У той час як повний курс лікування ТБ за схемою з 4 препаратів має дуже високий рівень успіху та дуже низьку частоту (2–3 %) рецидивів, ризик у кілька разів вищий у людей, які живуть з ВІЛ, що може бути пов'язано з неефективністю лікування, поява медикаментозної резистентності під час терапії або повторне зараження новим штамом *M. tuberculosis* (27–30). У дослідженні серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких початковий епізод ТБ було визнано вилікуванням, у 14 % спостерігався рецидив ТБ, з них близько у 90 % була реінфекція іншим штамом *M. tuberculosis* (31). Втручання для мінімізації рецидивів ТБ включають: забезпечення завершення початкового курсу лікування ТБ, ефективні заходи боротьби з інфекцією в клінічних та громадських умовах ЛЖВІЛ та ПЛТ серед колишніх хворих на ТБ, які успішно завершили лікування (вторинне ПЛТ) (32,33).

### 2.1.2 Побутові контакти (незалежно від ВІЛ-статусу)

Побутові контакти хворих на ТБ є визнаними групами ризику туберкульозної інфекції та захворювання на ТБ, включаючи поширений ТБ, виявлений під час первинного дослідження контактів, а також туберкульоз, що виникає протягом наступних 2–5 років. У багатьох країнах із низьким та середнім рівнем доходу поширеність ТБ серед побутових контактів перевищує 50 %, у той час як поширеність захворювання на ТБ серед побутових контактів у цих країнах становила 3–5 % (34,35). Результати дослідження доцільності РНОЕНіх у 8 країнах з великим тягарем ТБ продемонстрували, що серед 1007 побутових контактів 284 хворих на мультирезистентний ТБ (МР-ТБ) 12 % мали ТБ, а 72 % були заражені ТБ (позитивний результат ШТТ або аналізу на вивільнення гамма-інтерферону) (36). Діти віком до 5 років, які є побутовими контактами хворих на ТБ, мають значно вищий ризик зараження ТБ та швидкого прогресування захворювання на ТБ. Було проведено систематичний огляд та мета-аналіз для оцінки ризику захворювання на ТБ у дітей (особи віком до 19 років) після близького контакту з хворим на ТБ та ПЛТ, вакцинації бацилою Кальметта-Герена (БЦЖ) та зараження ТБ (37). Ризик захворювання на



ТБ серед немовлят протягом 2 років після того, як вони були оцінені як контакти та не отримували ПЛТ, становив 18 %. На відміну від попередніх результатів, що передбачали нижчий ризик для дітей віком 2-5 років, це дослідження продемонструвало, що у дітей цієї вікової групи спостерігався однаково високий ризик розвитку ТБ протягом 2 років (19 %). Ефективність ПЛТ у профілактиці захворювання на ТБ оцінюється в 91 % для дітей та підлітків з туберкульозною інфекцією. 61 % дітей та підлітків та 83 % усіх дітей віком до 5 років з туберкульозною інфекцією, у яких розвинувся ТБ, захворіли на ТБ протягом декількох тижнів після першого дослідження контактів.

Діти віком до двох років також піддаються більшому ризику тяжкої та розповсюдженої форми ТБ з дуже високим ризиком захворюваності та смертності. Тому настійно рекомендується ПЛТ після виключення ТБ. Скринінг побутових контактів на ТБ вважається першочерговим завданням практично для всіх програм боротьби з ТБ, оскільки це дуже зручна та економічно ефективна стратегія ВВАФТ (38).

Дослідження побутових контактів забезпечує своєчасне лікування захворювання на ТБ та ПЛТ та, таким чином, зменшує передачу та покращує результати, пов'язані з ТБ. Це також дозволяє покращити ефективність заходів боротьби з інфекцією вдома та може призвести до важливих економічних вигод для всієї сім'ї. Виникнення ТБ в сім'ї має серйозні соціально-економічні наслідки, включаючи катастрофічні витрати через втрату доходу або витрати на охорону здоров'я. Досліджуючи, виявляючи та лікуючи захворювання на ТБ та туберкульозну інфекцію, можна зупинити передачу вдома та запобігти вищезазначеним катастрофічним витратам та тяжким наслідкам для здоров'я через захворювання на ТБ. Це цілісний підхід до «сімейного здоров'я», який пропонує більш ефективну допомогу при ТБ для всіх членів. Пропонування ПЛТ всім членам сім'ї одночасно та протягом періоду, коли нульовий пацієнт з ТБ все ще отримує лікування та допомогу, може допомогти досягти максимального розуміння та впливу ПЛТ, а також підвищити економічну ефективність втручань, таких як візити додому. Оцінка недоїдання та підтримка контактів додатково захищають їх від прогресування захворювання (див. також [розділ 7](#)).

## 2.2 Інтеграція систематичного скринінгу на захворювання на ТБ

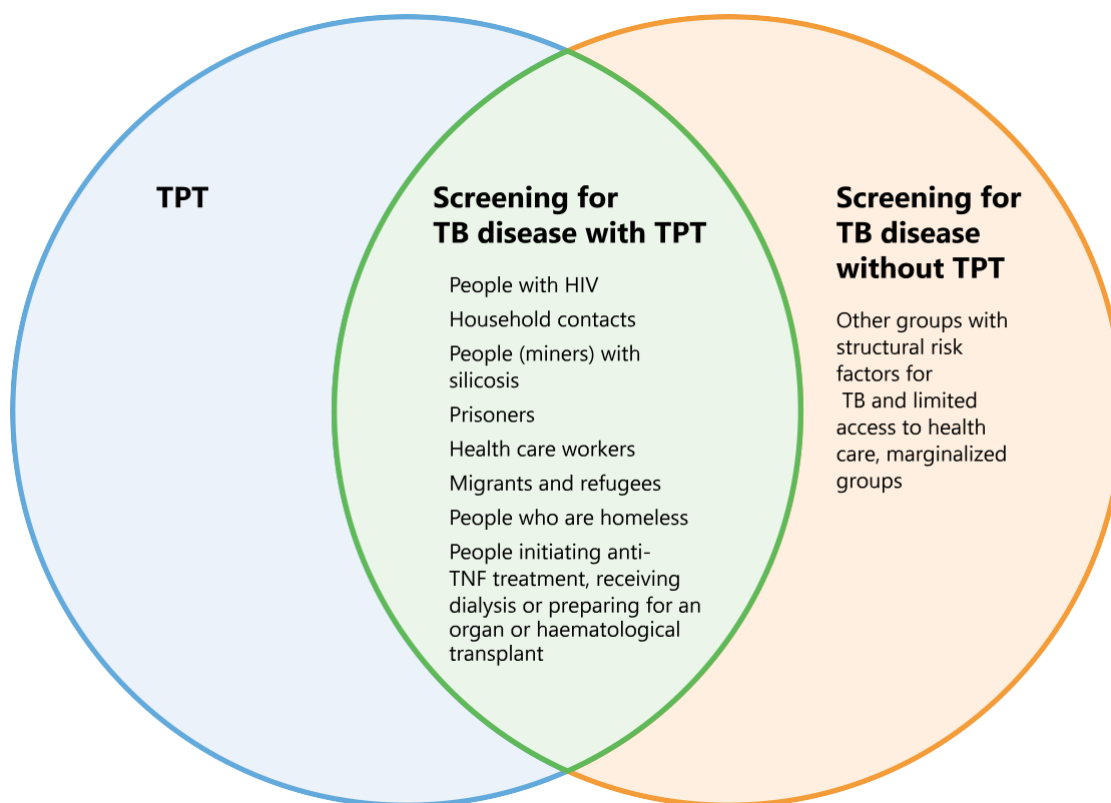
ВООЗ рекомендує систематичний скринінг на ТБ серед популяцій ризику, придатних до ПЛТ ([рис. 3](#)). Ці групи включають людей, які живуть з ВІЛ, побутових та тісних контактів хворих на ТБ, шахтарів, які зазнали впливу кремнеземного пилу, та ув'язнених (наполеглива рекомендація щодо скринінгу на ТБ). Крім того, скринінг на захворювання на ТБ умовно рекомендований особам зі структурними факторами ризику ТБ та обмеженим доступом до охорони здоров'я, таким як міська біднота, бездомні, біженці, мігранти та інші вразливі або маргіналізовані групи.

Інтеграція послуг з питань ПЛТ у систематичний скринінг на захворювання на ТБ у цих популяціях дозволяє НПТ просуватись до цілей UNHLM щодо надання профілактики та лікування ТБ 90 % осіб, сприяє пацієнтоорієнтованому лікуванню та передбачає ефективне використання ресурсів (13,17).

Національні програми можуть інтегрувати систематичне оцінювання придатності до ПЛТ серед цих популяцій, залежно від індивідуального ризику з точки зору недавнього впливу хворого на ТБ, імунного статусу та інших супутніх захворювань, та забезпечити доступ до ПЛТ після виключення ТБ. Національні програми можуть адаптувати алгоритм інших груп ризику (див. [рис. 6](#) у [розділі 4](#)) під час інтеграції ВВАФТ та ПЛТ для популяцій ризику.

Обсяг діяльності, яка проводиться під час дослідження контактів, може бути розширений за межами послуг з питань ТБ, виходячи з контексту країни. Наприклад, коли нульовий пацієнт з ТБ є ВІЛ-позитивним, побутовим контактам також слід запропонувати консультації та тест на виявлення ВІЛ на систематичному рівні або коли відмічається недоїдання під час дослідження контактів, слід проводити скринінг харчування та оцінку.

**Рис. 3. Популяції, для яких рекомендовані ПУПЛТ та скринінг на захворювання на ТБ**



ТБ – туберкульоз; ФНП – фактор некрозу пухлини; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу Джерело: ВООЗ (49)

## 2.3 Національна політика для виявлення цільових популяцій ПЛТ

Національна політика для виявлення цільових популяцій ПЛТ повинна включати такі етапи.

1. **Створити національну технічну робочу групу** або розширити мандат існуючої технічної робочої групи або аналогічного механізму для консультування міністерства охорони здоров'я та національних програм боротьби з ТБ та ВІЛ. Технічна робоча група може складатися з національних експертів, зацікавлених сторін з національних програм боротьби з ТБ, ВІЛ, здоров'я матері та дитини та інших відповідних програм, представників груп пацієнтів, громадськості, фахівців у сфері охорони здоров'я першої лінії, національних науково-дослідних інститутів, технічних партнерів та ВООЗ.
2. **Переглянути національну політику та керівництва.** Національна технічна робоча група може переглядати поточну національну політику та керівництва щодо ПУПЛТ та вести процес їхнього оновлення та узгодження з останніми глобальними керівництвами. Групі може бути доручено проводити виявлення цільових популяцій та стратегій встановлення цих популяцій відповідно до ПУПЛТ (Додаток 3).
3. **Оцінити ситуацію.** Технічна робоча група та/або національна програма можуть здійснити вказані нижче огляди для надання рекомендацій щодо рішень про виявлення цільових популяцій для ПУПЛТ:
  - тягар захворювання на ТБ (або туберкульозної інфекції) серед різних популяцій ризику;

- здатність системи охорони здоров'я (персонал, вміння та обладнання) оцінювати інтенсивність та ризик впливу ТБ та виключити захворювання на ТБ;
  - наявність фінансових ресурсів та виявлення прогалин у загальнонаціональному поширенні послуг з питань ПЛТ та можливості мобілізації додаткових ресурсів; та
  - можливість інтегрувати ПУПЛТ у систематичний скринінг на захворювання на ТБ.
4. **Інші цільові популяції** ПУПЛТ можуть бути виявлені шляхом невеликої демонстрації або поетапного впровадження ПУПЛТ серед цільових популяцій для виявлення оперативних проблем та інформування про стратегії їхнього охоплення за допомогою послуг з питань ПЛТ. Великі дослідження перегляду ефективності схеми ПЛТ не потрібні, оскільки керівництва ВООЗ засновані на детальному огляді даних останніх клінічних досліджень. Більше того, такі специфічні для країни або популяції дослідження можуть затримати поширення послуг з питань ПЛТ, тим самим позбавляючи переваг ПЛТ для вразливих популяцій.
  5. Усі країни повинні досягти **загального охоплення ПЛТ** для людей, які живуть з ВІЛ, та побутових контактів хворих на ТБ віком до 5 років.
  6. **Визначити пріоритет осіб, які, можливо, нещодавно підхопили туберкульозну інфекцію** (наприклад, діти, нещодавні іммігранти з країн з великим тягарем ТБ, недавній контакт із хворим на ТБ або документально перетворений результат тесту на виявлення туберкульозної інфекції з негативного на позитивний).

Особливо для популяцій, які перебувають у місцях масового скупчення, необхідно ефективно впроваджувати спостереження, лікування ТБ та вживати заходи боротьби з інфекцією (13,39). Це найважливіші передумови для прийняття рішення про впровадження послуг з питань ПЛТ у таких популяціях. Без належних заходів боротьби з повітряно-крапельною інфекцією тривалі ефекти ПЛТ можуть бути знижені високим ризиком реінфекції. Отже, після виявлення цільових популяцій ПЛТ міністерства охорони здоров'я, спонсори та зацікавлені сторони повинні посилити потенціал програм для посилення заходів боротьби з інфекцією та встановлення доступу до швидкої діагностики та лікування ТБ.

## 2.4 Охоплення цільових популяцій ПЛТ

### 2.4.1 Охоплення людей, які живуть з ВІЛ, та інших цільових популяцій

Усі установи для тестування на виявлення та лікування ВІЛ, включаючи громадську допомогу та підтримку ВІЛ-інфікованих осіб, повинні систематично впроваджувати інтенсивне виявлення випадків активної форми ТБ, ПЛТ та заходи боротьби з туберкульозною інфекцією. Це вимагає тісної співпраці між національними програмами боротьби з ТБ та ВІЛ (40).

Усі ЛЖВІЛ повинні пройти скринінг на симптоми ТБ при будь-якій нагоді або при контакті з фахівцем у сфері охорони здоров'я. Скринінг з РГ ОГК підвищує чутливість для виявлення захворювання на ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, які отримують регулярне лікування, та щорічний скринінг з РГ ОГК може бути гарною стратегією для додаткового виявлення хворих на ТБ у цій популяції (17). Осіб із симптомами ТБ або пов'язаними з туберкульозом порушеннями при РГ ОГК слід направити на діагностичне обстеження, а осіб без симптомів та з нормальним результатом РГ ОГК, слід оцінити на придатність та, за необхідності, розпочати ПЛТ.

Дорослі та підлітки з нещодавно діагностованим ВІЛ завжди повинні проходити скринінг на ТБ, СРБ є більш специфічним, ніж скринінг на симптоми, та його можна вважати додатковим скринінговим тестом для цієї групи (17). Особи з симптомами ТБ або значеннями СРБ > 5 мг/л повинні бути направлені на діагностичне дослідження, а особи без симптомів або зі значеннями СРБ ≤ 5 мг/л повинні бути оцінені на придатність та розпочати ПЛТ, у відповідних випадках.

Національні програми боротьби з ТБ та ВІЛ повинні забезпечувати ресурси та здійснювати моніторинг ділянки, щоб забезпечити заходи щодо впровадження та покращення якості, коли відзначаються прогалини (наприклад, відсутність скринінгу, попереднього скринінгу, відсутність зв'язку з ПЛТ).

Для інших цільових популяцій національна програма повинна адаптувати скринінг на ТБ та послуги з питань ПЛТ до потреб та можливостей існуючої інфраструктури охорони здоров'я. Цей підхід повинен оптимізувати та

посилити надання послуг з питань ПЛТ з іншими послугами охорони здоров'я та комунально-побутовими послугами. Цільові популяції та підходи до скринінгу повинні регулярно контролюватися для покращення ефективності та послуг.

## 2.4.2 Посилення дослідження побутових контактів

Дослідження контактів є важливим першим етапом як для ВВАФТ, так і для ПЛТ. Він включає систематичний процес виявлення осіб із захворюванням на ТБ та контактів нульових пацієнтів з ТБ, які потребують ПЛТ. Після виявлення необхідно провести клінічну оцінку та/або тестування та забезпечити доступ до відповідного лікування ТБ для осіб з підтвердженим ТБ або ПЛТ для осіб без ТБ. Воно повинно бути стандартною складовою усіх національних програм боротьби з ТБ. Крім того, дослідження контактів є хорошою практикою у сфері охорони здоров'я та має важливе значення для відстеження кількох інфекційних захворювань (таких як коронавірусна хвороба 2019). Тому міністерства охорони здоров'я повинні інвестувати у зміцнення потенціалу системи охорони здоров'я. За наявності механізмів дослідження контактів національні програми повинні посилити їх, щоб забезпечити охоплення всіх контактів віком  $\geq 5$  років. Якщо таких механізмів бракує, міністерство охорони здоров'я повинно виділити необхідні людські та фінансові ресурси для створення ефективних механізмів дослідження контактів. Орієнтовний перелік статей, що необхідно розглянути для визначення собівартості одиниць продукції для створення бюджету та планування посилення дослідження контактів, наведено у [Додатку 4](#). Крім додаткового фінансування, НПТ повинні забезпечити ефективне дослідження контактів ([рис. 4](#))

**Рис. 4. Структурні елементи для суворого дослідження контактів**



Щоб забезпечити ефективне дослідження контактів, необхідно включити такі елементи.

1. Надати національне керівництво, що:

- визначає пріоритетні популяції для дослідження контактів (побутових та інших);
- визначає модель догляду, установу, громаду або комбінацію;
- визначити ролі та обов'язки персоналу програми, фахівців у сфері охорони здоров'я та медперсоналу громади щодо охоплення контактів, скринінгу на ТБ за допомогою симптомів та інших тестів, таких як СРБ та РГ ОГК, та направлення на клінічну оцінку та діагностичне обстеження; включити обов'язки в посадові інструкції;
- надає стандартне керівництво та підходи до охоплення контактів та здійснити дослідження для забезпечення одночасного впровадження;
- визначає елементи даних для охоплення медичної карти нульового пацієнта та/або цифрових інструментів для дослідження контактів (див. також розділ 7);
- у моделі громади включити інструменти або листки направлення для реєстрації даних про скринінг на ТБ та направлення виявлених контактів; та
- визначити рівень пунктів надання медичних послуг для систематичної реєстрації та звітування та періодичність; та
- надавати перевірені на місцевому рівні повідомлення для створення попиту та навчання пацієнтів.

2. Використовувати людські ресурси та механізми в рамках інших програм боротьби із захворюванням (наприклад, модель реагування громадської охорони здоров'я, запропоновану Надзвичайним планом Президента США для надання допомоги в боротьбі проти ВІЛ/СНІД) для дослідження контактів та гарантувати стабільність та ефективність. Скринінг на ТБ та ВІЛ може бути інтегрований.

3. Навчити фахівців у сфері охорони здоров'я та медико-санітарних працівників проведенню дослідження контактів, включаючи таке (41):

- Нульового пацієнта слід опитати якомога швидше після встановлення діагнозу, бажано 7 днів, щоб виявити деталі про побутові та інші тісні контакти (див. вставку 1 для отримання інформації про оцінку своєчасності) (42). Фахівці у сфері охорони здоров'я повинні чітко та чуйно пояснювати терміновість початку досліджень контактів нульовому пацієнту, враховуючи підвищені ризики прогресування до захворювання на ТБ із недавнім впливом. Для виявлення додаткових контактів, а також для встановлення будь-якої відсутньої інформації, може знадобитись друге опитування.
- Незважаючи на те, що дослідження контактів повинно бути зосереджено на побутових контактах, додаткових контактів необхідно розглядати відповідно до національних керівництв щодо оцінки, включаючи контактів на робочому місці, у будинках-інтернатах, школах-інтернатах, лікувальних закладах для хронічних хворих, в'язницях, інших виправних закладах та відділеннях невідкладної медичної терапії. Це особливо важливо, коли вплив може бути тривалим, а нульовий пацієнт є високозаразним (наприклад, із тривалим кашлем або поширеним каверозним туберкульозом ТБ при РГ ОГК).
- В ідеалі опитування повинна проводити особа, яка розмовляє тією ж мовою, що й нульовий пацієнт, та знайома з його/її соціальним та культурним контекстом.
- Навчання нульового пацієнту та побутових контактів щодо переваг ПЛТ та ризиків його відсутності має бути центральним у процесі дослідження контактів. Мета – дати можливість людям проінформовано отримати повний курс схеми ПЛТ.
- Консультування нульових пацієнтів також повинно допомогти їм усвідомити важливість виявлення всіх тісних контактів. Це дозволить охопити більше людей із груп ризику.
- У моделі громади для візиту додому необхідно отримати дозвіл від нульового пацієнта. Окрім консультування нульового пацієнта, слід домовитись про надання консультацій контактам перед початком ПЛТ.
- Переважно, фахівець у сфері охорони здоров'я, який проводить дослідження контактів, повинен відвідати дім або робоче місце нульового пацієнта, провести опитування та підкреслити важливість виявлення та оцінки контактів, провести скринінг на захворювання на ТБ, зібрати більш точну інформацію про інтенсивність та тривалість впливу та забезпечити направлення всіх відповідних контактів для подальшої оцінки та рішення щодо лікування (вставки 2 та 3) (43). Інформація, що повинна бути задокументована під час дослідження контактів, включає ім'я та прізвище особи, яка виявила контакт,

- особу, яка виявила нульового пацієнта з ТБ, демографічні дані контакту, результати скринінгових тестів на ТБ та тестів на виявлення туберкульозної інфекції (за наявності), дата визначення придатності до ПЛТ та рішення про призначення ПЛТ. Візити, можливо, потрібно робити у вільний від роботи час, оскільки контакти можуть бути на роботі чи в школі протягом цих годин.
- Візити додому також повинні визначити будь-яку потребу в соціальній або аліментарній підтримці або навчанні щодо заходів боротьби з інфекцією, а постачальник послуг охорони здоров'я може згодом зв'язати нульового пацієнта та контактів з відповідними програмами соціальної та аліментарної підтримки. Під час візиту додому постачальник послуг охорони здоров'я повинен оцінити місце проживання та надати членам сім'ї консультації та провести навчання щодо симптомів ТБ. Нещодавнє кластерне рандомізоване контрольоване дослідження в Індії продемонструвало, що надання харчових добавок побутовим контактам осіб з мікробіологічно підтвердженим ТБ легень запобігає подальшим випадкам ТБ серед контактів (44). (Нутритивні втручання для профілактики ТБ повинні бути оцінені Групою з розробки керівництва ВООЗ щодо недоїдання (45).) За необхідності, слід негайно звернутись до медичної допомоги та надати допомогу дитячим контактам та ЛЖВІЛ, у яких туберкульоз міг швидко прогресувати. Слід пропонувати тестування на виявлення та консультування щодо ВІЛ, включаючи біологічних дітей будь-яких дорослих, що живуть із ВІЛ.
  - Якщо будинок чи робоче місце не можна відвідати, нульовий пацієнт може бути опитаний у медичних закладах та у вказаних контактів. Повна адреса та спосіб подальшого спілкування повинні бути узгоджені з нульовим пацієнтом (наприклад, телефонні номери, електронна адреса, контакт посередника чи лікаря). Відповідальні особи або фахівці у сфері охорони здоров'я повинні проводити систематичне спостереження за нульовим пацієнтом.
  - Після дослідження контактів фахівці у сфері охорони здоров'я повинні направити відповідних контактів до медичного закладу на скринінг на симптоми, скринінг з РГ ОГК, діагностичне тестування для виявлення ТБ та туберкульозної інфекції, за наявності показань, та оцінку придатності до ПЛТ.
  - Інформацію з опитування слід записувати та зберігати у конфіденційності.
4. Бюджет та вартість проведення дослідження контактів (див. [Додаток 4](#) для отримання детальної інформації.)
- Переконатись, що стимулювання та винагороди оцінені, включаючи витрати на проїзд.
  - Фахівці у сфері охорони здоров'я, які здійснюють візити додому та/або сім'ї, можуть потребувати підтримки для поїздки до закладу; витрати не повинні нести сім'ї пацієнтів.
  - Інформаційно-комунікаційні засоби також повинні бути оцінені.
5. Надати вказівки щодо МіО (див. також [розділ 8](#)):
- Використовувати стандартні інструменти та протокол для збору даних під час дослідження контактів, введення даних та аналізу.
  - Контролювати результативність досліджень контактів та частку випадків виявленого захворювання на ТБ та туберкульозної інфекції.
6. Надати вказівки щодо конфіденційності та інформованої згоди (див. також [розділ 9](#)):
- Підтримка конфіденційності під час дослідження контактів може бути проблемою через соціальний зв'язок між нульовими пацієнтами та їхніми контактами. До всіх осіб слід ставитися з повагою, а конфіденційність повинна зберігатися. Слід дотримуватися національних програмних керівництв щодо захисту даних, конфіденційності та згоди.
  - Якщо нульовий пацієнт не бажає надавати інформацію про побутові та соціальні контакти, необхідно завоювати довіру хворої на ТБ під час консультування. Нульового пацієнта не слід примушувати, а також лікування його/її ТБ або послуги з лікування ТБ не повинні обумовлюватись ефективністю дослідження контактів.

У [Додатку 6](#) надається приклад форми збору даних, що використовується під час дослідження побутових контактів.

**Вставка 1. Вживання заходів своєчасності скринінгу та проведення ПЛТ для побутових контактів нульових пацієнтів з ТБ легень (42).**

Побутові контакти хворих на ТБ легень мають високий ризик розвитку ТБ, що можна уникнути або суттєво зменшити, своєчасно розпочавши ПЛТ. На жаль, на глобальному рівні застосування ПЛТ серед побутових контактів залишається неоптимальним, а своєчасний початок ПЛТ є поганим.

У 2021 році було встановлено ціль «7-1-7» для покращення своєчасного виявлення та швидкого контролю загроз здоров'ю через спалахи та пандемії підозрілих інфекційних захворювань. Ціль визначається таким чином: виявлення спалаху протягом 7 днів після появи; повідомлення про спалах в органи охорони здоров'я протягом 1 дня після виявлення; та своєчасне реагування протягом 7 днів після повідомлення. Цю ціль було адаптовано для скринінгу та управління побутовими контактами таким чином: По-перше, «7» – рядковий перелік контактів домогосподарства протягом 7 днів після початку лікування індексного хворого на туберкульоз легень; наступне, «1» – контакти домогосподарств, зазначені в рядку, проходять скринінг на симптоми протягом наступного 1 дня; по-третє, «7» – відповідні сімейні контакти починають лікування від туберкульозу або ПЛТ або прийнято рішення не отримувати ліки протягом наступних 7 днів.

Доцільність та корисність цілі «7-1-7» оцінювали в 37 обраних закладах охорони здоров'я в приватному секторі та у НПТ в Індії; у приватному та державному секторах Пакистану; та у НПТ в Кенії. За можливості, результати порівнювали з результатами контрольної групи, що оцінювали за 3 місяці до встановлення цілі «7-1-7».

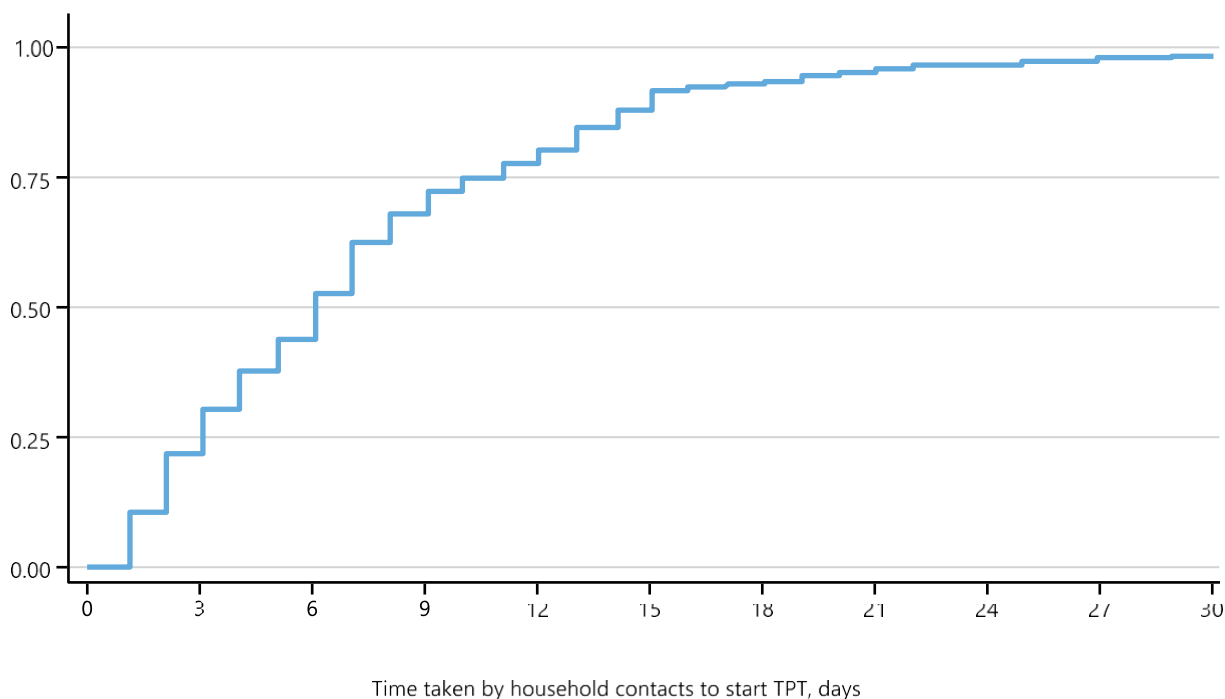
Загалом лікування ТБ розпочали 1816 нульових пацієнтів, а також було включено 5166 побутових контактів. Перша ціль «7» була досягнута на 91 % (протягом 7 днів були включені побутові контакти 1661/1816 нульових пацієнтів). Ціль «1» була досягнута на 79 % (у 4074/5166 побутових контактів результати скринінгу на симптоми стали доступними протягом 1 дня). Друга ціль «7» була досягнута на 50 % (у 1944/3888 придатних побутових контактів рішення про лікування ТБ, ПЛТ або відсутність медикаментозної терапії було прийнято протягом подальших 7 днів). Основними причинами недосягнення другої цілі «7» була відсутність звернення побутових контактів до закладів охорони здоров'я через витрати, страх та стигму через ТБ, недовіру до фахівців у сфері охорони здоров'я щодо надання ПЛТ та недостатність лікарських засобів.

Коли були доступні попередні дані, 49 % побутових контактів розпочали ПЛТ у будь-який час після скринінгу протягом періоду цілі «7-1-7» порівняно з 28 % побутових контактів за 3 місяці до початку періоду цілі «7-1-7». Загалом 1635 побутових контактів розпочали ПЛТ протягом періоду, зазначеного на [рис. 5](#). Середній час до початку ПЛТ становив 6 днів (інтерквартильний розмах, 3-10 днів); загалом 98 % побутових контактів розпочали ПЛТ протягом 30 днів.

В усіх центрах персонал визнав показники своєчасності доцільним та корисними для покращення ведення побутових контактів. Чіткі етапи та чіткі періоди окреслили різні етапи ведення побутових контактів. НПТ могли б розглянути можливість включення показників своєчасності в скринінг та ведення побутових контактів, щоб забезпечити своєчасне застосування ПЛТ (див. також [розділ 8](#)).



**Рис. 5. Час до початку ПЛТ у побутових контактів**



Час вимірюється від початку протитуберкульозного лікування нульових пацієнтів із ТБ легень в обраних центрах в Індії, Кенії та Пакистані. Загалом, лише 25 із 1635 побутових контактів розпочали ПЛТ через 30 днів.

Джерело: Harries et al. (42)

### **Вставка 2. 10 етапів проведення дослідження контактів (46)**

1. Переглянути інформацію про нульового пацієнта.
2. Визначити тривалість та ступінь заразності нульового пацієнта з ТБ.
3. Проконсультувати нульового пацієнта та порахувати кількість побутових та тісних контактів.
4. Розробити план дослідження контактів, проконсультувавшись з нульовим пацієнтом та головою сім'ї.
5. Розглянути інших контактів для дослідження (наприклад, на робочому місці).
6. Здійснити візити додому або запросити контактів до медичного центру для оцінки.
7. Провести клінічну оцінку та направити на тестування, за необхідності.
8. Надати лікування захворювання на ТБ або ПЛТ відповідно до придатності
9. Перевірити повноту дослідження контактів.
10. Забезпечити систематичну реєстрацію та звітування. Етапи не завжди можуть

У вставці 3 надається приклад дослідження контактів робочою групою під керівництвом медсестер у Мозамбіку.

### **Вставка 3. Робоча група під керівництвом медсестер у Мозамбіку (47)**

У Мозамбіку Агентство США з міжнародного розвитку (USAID) та партнери підтримали демонстраційний проєкт, в рамках якого було набрано, навчено та направлено до 5 переважно сільських районів провінції Нампула п'ять робочих груп під керівництвом медсестер. У період з липня 2022 року по вересень 2022 року групи з двох медсестер проводили всебічне обстеження контактів хворих на ТБ у громаді, визначаючи місцезнаходження та перевіряючи побутових та інших тісних контактів хворих на ТБ. Починаючи з листопада 2022 року, усім придатним контактам віком  $\leq 15$  років було запропоновано та розпочато ПЛТ. У період з листопада 2022 року по березень 2023 року 584 хворих на ТБ (572 хворих на лікарсько-чутливий ТБ та 12 хворих на лікарсько-стійкий ТБ) повідомили про 3224 (3149 хворих на лікарсько-чутливий ТБ та 75 хворих на лікарсько-стійких ТБ) побутових або інших тісних контактів, у середньому 5,5 контактів на нульового пацієнта. Загалом у 81/3224 (2,5 %) контактів було діагностовано ТБ, 70 % з яких були віком до 15 років; 1928/2022 (95 %) були придатними до ПЛТ. Серед придатних контактів віком до 15 років 1911/1928 (99 %) розпочали ПЛТ (1870 хворих на лікарсько-чутливий ТБ та 41 хворий на лікарсько-стійкий ТБ). Цей проєкт продемонстрував, що групи дослідження контактів хворих на ТБ під керівництвом медсестер можуть бути швидко набрані, навчені та направлені, та ефективно виявили тісних контактів, випадки захворювання на ТБ та розпочали ПЛТ з високим рівнем схвалення серед придатних осіб.



Люди, що перебувають у тісному контакті із хворими на ТБ, мають високий ризик розвитку ТБ. Органи управління та спонсори повинні виділити ресурси для посилення дослідження контактів для встановлення осіб, які потребують ПЛТ.

**Час** зробити внесок у системи охорони здоров'я для ефективного дослідження контактів.



# 3. Скринінг на туберкульоз та виключення захворювання на туберкульоз перед проведенням профілактичного лікування

## Ключові моменти

- Процес виключення захворювання на ТБ перед початком ПЛТ має багато спільного зі скринінгом на ТБ. Це стосується переважно тих самих груп ризику, тих самих тестів та дотримання тих самих принципів моніторингу.
- РГ ОГК може ефективно виключати ТБ перед ПЛТ та підвищувати впевненість фахівця у сфері охорони здоров'я та особи, яка проходить РГ ОГК, у відсутності захворювання на ТБ. Органи управління та спонсори повинні інвестувати у розширення доступу до РГ ОГК.
- Децентралізація та надання інтегрованої допомоги, орієнтованої на сім'ю, забезпечують послідовне, систематичне усунення прогалин та труднощів на шляху надання допомоги та можуть сприяти швидкому розширенню ПЛТ та своєчасної діагностики та лікування ТБ.

Другий етап каскаду допомоги при ПУПЛТ – виключити захворювання на ТБ перед ПЛТ. Міністерство охорони здоров'я повинно обрати скринінгові та діагностичні підходи, що відповідають цільовій популяції.

Надання ПЛТ хворому на ТБ може затримати лікування захворювання та сприяти появі медикаментозної резистентності. Таким чином, виключення захворювання на ТБ перед початком ПЛТ є важливим етапом профілактичного лікування туберкульозу. У цьому розділі розглядаються рекомендації ВООЗ, а також ключові міркування щодо політики та впровадження під час розробки національних алгоритмів, щоб виключити захворювання на ТБ, враховуючи перешкоди, які можуть створити додаткові етапи на шляху до успішного впровадження ПЛТ. Для скринінгу на захворювання на ТБ часто використовуються однакові тести, групи ризику часто подібні та застосовуються однакові принципи моніторингу. Діяльність на цьому етапі включає визначення ВІЛ-статусу, збір анамнезу побутових або інших тісних контактів, визначення наявності інших факторів ризику, виявлення імовірних ознак та симптомів відповідно до віку людини, аномальних результатів РГ ОГК та результатів інших скринінгових тестів. Систематичне впровадження скринінгу на захворювання на ТБ серед цільових популяцій потребує оцінки можливостей системи охорони здоров'я та наявності людських та фінансових ресурсів. Програмі потрібно буде мобілізувати кошти з внутрішніх та зовнішніх джерел для адекватного задоволення цих потреб.

## 3.1 Скринінг на туберкульоз за допомогою ознак та симптомів

Використання стандартних ознак та симптомів для скринінгу на ТБ має багато переваг. По-перше, у багатьох ситуаціях він є досить чутливим та має високу негативну прогностичну цінність, тому може надійно виключити туберкульоз за відсутності клінічних проявів. По-друге, це пряме втручання, властиве будь-якому клінічному прийому і може повторюватися за необхідністю, без спеціального обладнання. Додаткові тести, такі як РГ ОГК, можуть поєднуватися зі скринінгом на симптоми для підвищення точності.

Дані, переглянуті ВООЗ за останнє десятиліття, перед оновленням до керівництв, показали, що:

- Для дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, скринінг на симптоми поточного кашлю, лихоманки, втрати ваги або нічної пітливості має негативну прогностичну цінність  $\geq 99\%$  при проведенні в популяцією з поширеністю ТБ 0,5-2 % (13). Тому для людей, які живуть з ВІЛ, віком  $\geq 10$  років пропонується чотирьохсимптомний скринінговий алгоритм ВООЗ (кашель, гарячка, нічна пітливість або втрата ваги).
- Для немовлят та дітей, які живуть з ВІЛ, скринінг на симптоми (кашель, лихоманка, недостатній набір ваги або тісний контакт з хворим на ТБ) мав сукупну чутливість 61 % (95 % ДІ 58 %; 64 %) та сукупну специфічність 94 % (95 % ДІ 86 %; 98 %) (17). У дітей віком до 10 років можна враховувати більший набір клінічних проявів, щоб виключити захворювання на ТБ, у т.ч. кашель, лихоманку, втрату ваги або відсутність набору ваги та зниження ігрової активності.
- Для дітей та підлітків віком до 15 років, які є тісними контактами хворих на ТБ, скринінг на симптоми (кашель, лихоманка або недостатній набір ваги) має сукупну чутливість 89 % (95 % ДІ 52 %; 98 %) та сукупну специфічність 69 % (95 % ДІ 51 %; 83 %) (17).
- Серед осіб віком  $\geq 15$  років із негативним або невідомим ВІЛ-статусом скринінг на кашель має низьку чутливість (51 %), але вищу специфічність (88 %), у той час як скринінг будь-якого симптому ТБ покращує чутливість (71 %), але знижує специфічність (64 %). У цій групі РГ ОГК має високу чутливість (94 %) та специфічність (89 %) аномальних результатів (13). Алгоритм паралельного скринінгу, що включає будь-які симптоми ТБ та будь-які аномальні результати РГ ОГК, може бути дуже чутливим та найкращим інструментом для виключення ТБ легень перед початком ПЛТ серед ВІЛ-негативних побутових контактів віком  $\geq 5$  років та інших груп ризику. Скринінг на симптоми без РГ ОГК повинен бути прийнятним для окремих осіб та керівників програм.

## 3.2 Скринінг на ТБ з РГ ОГК та програмним забезпеченням комп'ютерної медичної діагностики (КМД)

Ключове політичне рішення із фінансовим наслідком – чи слід розглядати систематичне застосування РГ ОГК разом зі скринінгом на симптоми ТБ для виключення захворювання на ТБ. РГ ОГК – це швидкий метод візуалізації для виявлення легеневих відхилень. Це хороший інструмент скринінгу на ТБ легень через його високу точність виявлення ТБ, особливо до появи симптомів. З точки зору особи, яка проходить скринінг, РГ ОГК є корисною, оскільки вона також може виявляти захворювання, крім ТБ, наприклад, інші захворювання легень та грудної клітини (17).

У контактів віком  $\geq 5$  років скринінг на ТБ за допомогою РГ ОГК більш чутливий, ніж скринінг на симптоми (48). Комбінований скринінг, що включав будь-які аномальні результати РГ ОГК з будь-яким симптомом ТБ, мав негативну прогностичну цінність 1 (48), таким чином, був найточнішим засобом для виключення захворювання на ТБ перед ПЛТ. Незважаючи на те, що РГ ОГК є кращим інструментом скринінгу з точки зору точності, його застосування може бути дорогим та складним з точки зору логістики, особливо якщо скринінг проводиться поза рамками медичних послуг. Важливо пам'ятати, що пацієнтів іноді направляють зі свого закладу охорони здоров'я на РГ ОГК, де вони проходять її за власний рахунок (17). Наявність мобільної рентгенотехніки дозволяє проводити скринінг з РГ ОГК у громаді.

ВООЗ рекомендує пропонувати РГ ОГК людям, які живуть з ВІЛ. Комбінована стратегія скринінгу 4 симптомів, рекомендованого ВООЗ (кашель, лихоманка, втрата ваги або нічна пітливість) та РГ ОГК, є більш чутливою, ніж лише скринінг на симптоми, особливо для амбулаторних пацієнтів, які проходять АРТ, хоча й з меншою специфічністю (33 % та 70 % лише для симптомів) та чутливістю (85 % та 53 % лише для симптомів) (17). Якщо немає аномальних рентгенографічних результатів, слід розглянути ПЛТ; однак РГ ОГК не слід вважати обов'язковою вимогою, а відсутність РГ ОГК не повинна бути перешкодою для початку ПЛТ для людей, які живуть з ВІЛ.

Застосування РГ ОГК зі скринінгом на симптоми ТБ може підвищити довіру до лікарів, враховуючи дуже високу чутливість комбінації. Це може зменшити занепокоєність лікарів щодо розвитку лікарського-стійкого ТБ в результаті ненавмисного лікування захворювання на ТБ за схемою ПЛТ. Це особливо важливо для ВІЛ-негативних побутових контактів, які є підлітками та дорослими, інших тісних контактів та клінічних популяцій ризику. Подібним чином РГ ОГК може підвищити довіру людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, до лікарів.

У 2021 році ВООЗ вперше рекомендувала програмне забезпечення КМД замість персоналу для тлумачення результатів цифрової РГ ОГК для скринінгу та вибору тактики лікування захворювання на ТБ (17). Ця рекомендація наразі обмежена особами віком  $\geq 15$  років, яким рекомендований скринінг на ТБ, тоді як у віковій групі  $< 15$  років спостерігається більше доказів. Застосування КМД вимагає ретельного розгляду вимог до інфраструктури, включаючи цифрове радіографічне обладнання, безперебійне електропостачання, наявність комп'ютера, доступ до мережі Інтернет, плату за використання та ліцензію на КМД. Необхідні ресурси та співвідношення витрати / ефективність залежатимуть від умов, включаючи поточну доступність та зарплати персоналу (49).

Коли відзначаються будь-які аномальні результати РГ ОГК (не лише ті, що свідчать про ТБ), слід проводити детальне дослідження захворювання на ТБ, включаючи підтверджувальне тестування за допомогою молекулярного швидкого діагностичного тесту, рекомендованого ВООЗ (mWRD), та інші захворювання відповідно до національних керівництв та належної клінічної практики.

Зі збільшенням доступності цифрової рентгенографії використання КМД для тлумачення рентгенограм та залучення приватних медичних закладів до придбання рентгенографічних послуг, очікують збільшення доступу до рентгенографії алгоритмів скринінгу та діагностики ТБ.

## 3.3 Скринінг на захворювання на ТБ з використанням інших тестів

### 3.3.1 С-реактивний білок

СРБ можна використовувати для скринінгу на ТБ у людей, які живуть з ВІЛ (17). СРБ є показником системного запалення, що можна виміряти за допомогою аналізу крові. Це експрес-аналіз, що проводиться на капілярній крові, взятій з пальця, що робить його простим, доступним та доцільним в рамках первинної медико-санітарної допомоги. ВООЗ рекомендує використовувати граничне значення  $> 5$  мг/л, що є найнижчим порогом, що вказує на аномальні результати у багатьох клінічних ситуаціях та найбільшу чутливість (49). Цей тест може відігравати певну роль у скринінгу на ТБ серед амбулаторних пацієнтів, які живуть з ВІЛ та не отримують АРТ, оскільки він має клінічно вищу чутливість та специфічність, ніж скринінг на симптоми (СРБ, чутливість 89 % та специфічність 54 %; скринінг на симптоми, чутливість 84 % та специфічність 37 %) у цій групі (49). СРБ також використовується у комбінації зі скринінгом на симптоми.

### 3.3.2 Молекулярно-генетичні методи швидкої діагностики, рекомендовані ВООЗ

mWRD є не лише діагностичними тестами на виявлення ТБ, а й використовуються як скринінгові тести як для людей, які живуть з ВІЛ, так і без нього (17). Варто зазначити, що точність тесту для скринінгу відрізняється від точності діагностики. Чутливість mWRD для скринінгу популяції високого ризику (не ВІЛ-інфікованих) становить 69 %, а специфічність – у 99 % (49). Для встановлення остаточного діагнозу туберкульоз людям, результати скринінгу на туберкульоз яких із застосуванням mWRD виявилися позитивними, слід завжди проводити ретельну клінічну оцінку, зокрема, скринінг на симптоми та подальші тести, такі як РГ ОГК або повторні mWRD на додаткових зразках мокротиння. Використання mWRD для скринінгу вимагатиме значних ресурсів, у тому числі збільшення потужності та розширення діагностичних мереж та мереж транспортування зразків. Досвід широкомасштабного використання mWRD для скринінгу в програмних умовах обмежений. Пріоритет необхідно надати загальному доступу до mWRD як діагностичних тестів на виявлення ТБ та лікарського-стійкого ТБ перед скринінгом (49).

## 3.4 Алгоритми скринінгу

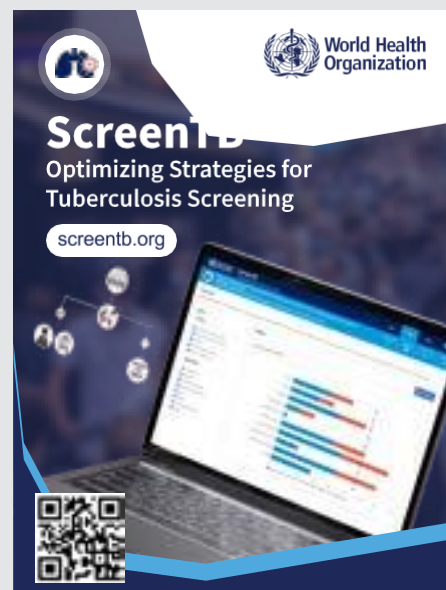
Скринінгові тести, описані вище, можна використовувати окремо або у комбінації з іншими скринінговими тестами. Операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 2: Скринінг – систематичний скринінг на ТБ (49) містить алгоритми, у яких скринінгові тести поєднують різними способами. Після позитивного результату скринінгу на симптоми або скринінгового тесту (РГ ОГК, СРБ або mWRD) завжди необхідно проводити підтверджувальний діагностичний тест. У більшості алгоритмів діагностичним підтверджуючим тестом є mWRD. Якщо для скринінгу використовується mWRD, необхідно провести ретельне клінічне обстеження для підтвердження ТБ (див. також розділ 3.3.2). ВООЗ розробила інструмент ScreenTB, щоб допомогти користувачам обрати найбільш прийнятні алгоритми скринінгу для різних популяцій (50) (вставка 4).

### **Вставка 4. Інструмент ScreenTB для визначення пріоритетів та планування систематичного скринінгу на ТБ в обраних групах ризику**

Інструмент ScreenTB ([screentb.org](https://screentb.org)) допомагає у розробці та визначенні пріоритетів програм систематичного скринінгу на ТБ для популяцій та груп осіб із підвищеним ризиком ТБ. Інструмент включає найкращі доступні дані для оцінки розміру, ефективності та вартості програм скринінгу, специфічних для групи, якій призначено скринінг, та використовуваного алгоритму тестування. Інструмент також дозволяє оцінити кількість перевірених осіб, яких, згідно з обраним алгоритмом, необхідно обстежити та призначити ПЛТ.

Інструмент використовується для попереднього визначення пріоритетів, а не для детального планування. Користувачі повинні повторити свої дії кілька разів, змінюючи деякі або всі вхідні дані та групи ризику, щоб зрозуміти, як зміни у цільових популяціях та параметрах скринінгу впливають на розрахунковий розмір, ефективність та вартість.

Середні витрати на тест в рамках цього інструменту розраховані за допомогою Інтегрованого інструменту ТБ (<https://tb.integratedhealthtool.org/>). Собівартість одиниць продукції включає середню вартість лікарських засобів та витратних матеріалів на тест плюс орієнтовна вартість систем загального медичного страхування. Вартість загального медичного страхування на одну особу, яка пройшла тестування, була розрахована на основі змодельованої ВООЗ собівартості одиниць продукції на візити у 2022 дол. США, помноженої на орієнтовані стандартні обсяги використання.





### 3.5 Міркування щодо виключення захворювання на ТБ

Міністерства охорони здоров'я повинні координувати впровадження заходів, описаних нижче, для скринінгу та виключення захворювання на ТБ перед проведенням ПЛТ.

- Здійснити скринінг серед популяцій ризику ТБ невід'ємною частиною загального пакету медичних послуг для цих популяцій (наприклад, пакету допомоги для ЛЖВІЛ). В принципі, загальну відповідальність за планування, розподіл ресурсів, надання послуг (скринінг на ТБ та заходи щодо виключення ТБ) та МіО повинні взяти на себе національні органи, відповідальні за надання послуг відповідним популяціям. НПТ у співпраці з первинною медико-санітарною допомогою та службами охорони здоров'я матері та дитини повинна взяти на себе відповідальність за скринінг на ТБ серед контактів нульових пацієнтів з ТБ; національна програма боротьби з ВІЛ повинна організовувати послуги для ЛЖВІЛ у співпраці з національною програмою боротьби з ТБ; клінічні служби Міністерства охорони здоров'я повинні підтримувати скринінг на ТБ та зв'язки з лікуванням та доглядом серед інших клінічних популяцій ризику; те саме стосується державних установ, відповідальних за в'язниці, професійну допомогу та догляд за мігрантами.
- Отримати рекомендації від національного координаційного органу, технічної групи експертів або подібного органу для кожної національної програми з розробки національного плану поширення програмного впровадження скринінгу на ТБ та послуг для виключення захворювання на ТБ у різних цільових популяціях та умовах. Координаційний орган або група може також проводити консультації щодо стандартних операційних процедур (СОП) та плану для створення потенціалу різних лікарів та координувати закупівлі та постачання товарів для втручання у різні програми.
- Розробити стандартне керівництво щодо впровадження, включаючи ролі та обов'язки, робочі процедури, інструменти впровадження, робочі інструкції та інструменти реєстрації та звітування (інтегровані для ВІЛ, ТБ та служб охорони здоров'я матері та дитини), щоб виключити захворювання на ТБ у популяціях ризику.
- Розробити інформаційні матеріали для демонстрації та використання на всіх центрах, де проводиться посилений скринінг на ТБ.
- Визначити кадри фахівців у сфері охорони здоров'я на різних рівнях системи охорони здоров'я для проведення клінічного скринінгу, а також направлення для подальшого тесту на виявлення захворювання на ТБ, інфекції та оцінки відповідно до національних керівництв.
- Провести навчання та посилити потенціал для фахівців у сфері охорони здоров'я, медперсоналу громади та інших лікарів при систематичному скринінгу на ТБ.
- Проводити регулярний підтримуючий нагляд на національному, місцевому та районному рівнях щодо проведення скринінгу на ТБ, особливо скринінгу, який проводить медперсонал громади для забезпечення якісного скринінгу та дотримання національних алгоритмів.
- Розробити інструкції для визначення етапів, спрямованих на виключення захворювання на ТБ.
- Організувати доступ до РГ ОГК через: державні чи приватні медичні заклади або пересувні фургони, як того вимагає національна політика; меморандуми про взаєморозуміння (МВ) з приватними лікарнями та рентгенологами; а також безкоштовні ваучери для доступу людей до послуг з питань РГ у приватному секторі.
- Розробити стандартні інструменти для збору даних або оновлення існуючих інструментів (таких, як файли пацієнтів та електронні медичні карти пацієнтів) з відповідними елементами даних про ВВАФТ та заходи щодо виключення ТБ. Національна HMIS повинна узагальнювати дані на кожному етапі каскаду та звітувати про показники ефективності програми на національному рівні (див. також [розділ 8](#)).

У [Таблиці A2.1](#) у [Додатку 2](#) наведено огляд міркувань щодо виключення захворювання на ТБ серед різних цільових популяцій перед початком ПЛТ. Незважаючи на те, що ефективний скринінг на симптоми ТБ є основою послуг з питань ПЛТ, РГ ОГК та інші тести можуть бути використані для виключення захворювання на ТБ.

### 3.5.1 Моделі допомоги при ТБ у дітей

У керівництвах ВООЗ щодо лікування ТБ у дітей та підлітків містяться рекомендації щодо моделей допомоги для покращення виявлення хворих на ТБ та надання ПЛТ, що застосовуються до скринінгу на ТБ та ПЛТ (17):

- У країнах з великим тягарем ТБ децентралізовані моделі допомоги можуть використовуватись для надання послуг з питань ТБ дітям та підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або особам, які контактували з хворими на ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).
- Інтегровані моделі допомоги для надання послуг з питань ТБ, орієнтовані на сім'ю, можуть використовуватись для дітей та підлітків з ознаками та симптомами ТБ та/або осіб, які контактували з хворими на ТБ, крім стандартних моделей допомоги (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

Децентралізація та надання інтегрованої допомоги, орієнтованої на сім'ю, дозволяють здійснювати послідовні, систематичні дії для усунення прогалин та труднощів на шляху надання допомоги, а також можуть знизити передачу ТБ, запобігти зараженню ТБ та призвести до своєчасної діагностики ТБ з кращими результатами. Цей каскад лікування вимагає співпраці між сферами обслуговування, дисциплінами та секторами, залучення громади та децентралізації та інтеграції надання послуг на рівні первинної медико-санітарної допомоги (51,52). Програма дій з подолання ТБ серед дітей та підлітків, третє видання (53), пропонує заходи для посилення впровадження інтегрованих стратегій, орієнтованих на людей, сім'ю та громаду, в рамках первинної медико-санітарної допомоги. Ці дії застосовуються і для дорослих: (i) інтегровані моделі допомоги, орієнтовані на сім'ю, на рівні громади для дослідження контактів та ПЛТ; (ii) моделі диференційованого надання послуг з питань ВІЛ (DSD), розроблені та використані для покращення доступу та ретенції дітей та підлітків у лікуванні ТБ; (iii) робочі програми для особливих популяційних груп, таких як діти та підлітки, які зазнали жорстокого поводження або недостатнього догляду; (iv) інвестиції в навчання та сенсibiliзацію громад, зосереджуючись на молодих поколіннях, для підвищення обізнаності, формування знань та розуміння ТБ та дестигматизації захворювання; та (v) просування децентралізованих моделей допомоги при ТБ з можливістю діагностування, наявним та доступним на рівні первинної медико-санітарної допомоги в рамках комплексної інтегрованої первинної медико-санітарної допомоги (53).



Збільшення інвестицій в діагностичні послуги нададуть ПЛТ людям, яким це найбільше потрібно, підтвердивши туберкульозну інфекцію.

# Час зробити внесок у системи тестування на виявлення туберкульозної інфекції.



## 4. Тест на виявлення туберкульозної інфекції

### Ключові моменти

- Позитивний результат тесту на виявлення туберкульозної інфекції підвищує впевненість в тому, що пацієнти, яким призначено ПЛТ, отримають користь від нього.
- На рішення щодо тесту на виявлення туберкульозної інфекції до ПЛТ впливає очікувана поширеність туберкульозної інфекції серед популяції ризику, ризик прогресування до захворювання на ТБ та ризик заподіяння шкоди через непотрібне ПЛТ.
- Наразі рекомендовані тести на виявлення туберкульозної інфекції – ШТТ, шкірний тест на антигени *Mycobacterium tuberculosis* (ШТА) та IGRA – усі непрямі та вимірюють імунну сенсibiliзацію (тип IV або гіперчутливість уповільненого типу) до мікобактеріальних білкових антигенів, що виникає після зараження *M. tuberculosis*.

Третім етапом каскаду допомоги при ПУПЛТ є тестування на виявлення туберкульозної інфекції. Підтвердження туберкульозної інфекції підвищує впевненість в тому, що пацієнти, яким призначено ПЛТ, отримають користь від нього. Однак не існує стандартного тесту для діагностики туберкульозної інфекції. Наразі доступні тести є непрямими та вимагають імунної відповіді від пацієнта. Позитивний результат тесту не є надійним показником прогресування інфекції до захворювання на ТБ, тоді як негативний результат тесту не виключає туберкульозної інфекції, враховуючи можливість хибнонегативних результатів тесту серед груп ризику, таких як маленькі діти та люди, які нещодавно були заражені. Національні органи охорони здоров'я повинні прийняти рішення про використання тестів на виявлення туберкульозної інфекції в рамках ПУПЛТ з огляду на невизначеність результатів тесту, співвідношення користь/ризик тестування перед початком ПЛТ та логістику закупівель та тестування в контексті програми.

### 4.1 Тести на виявлення туберкульозної інфекції

Наразі рекомендованими тестами на виявлення туберкульозної інфекції є ШТТ, ШТА та IGRA. Ці тести виявляють імунну сенсibiliзацію (типу IV або гіперчутливість сповільненого типу) до мікобактеріальних білкових антигенів, що виникає після зараження *M. tuberculosis*. Тест на виявлення туберкульозної інфекції диференціює туберкульозну інфекцію та захворювання на ТБ. Діагноз туберкульозної інфекції повинен бути доповнений негативним результатом тесту на виявлення захворювання на ТБ шляхом клінічної оцінки, РГ ОГК та дослідження мокротиння або іншого відповідного зразка у випадку симптоматичного лікування, відповідно до національної політики.

Нижче наведено короткий опис різних тестів на виявлення туберкульозної інфекції. Докладна інформація про аналізи, рекомендовані ВООЗ, представлена в операційному керівництві ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 3: діагностика; тести на виявлення туберкульозної інфекції (53).

#### 4.1.1 Шкірні тести

ШТТ вимірює реакцію гіперчутливості сповільненого типу на вплив очищеного білкового продукту (ОБП) мікобактерії. ШТА – це шкірний тест *in vivo* на виявлення туберкульозної інфекції за допомогою антигенів, специфічних для *M. tuberculosis*, ранньої секреторної антигенної мішені 6 кДа білка та білка культурального фільтрату 10. Внутрішньошкірна ін'єкція ОБП викликає реакцію гіперчутливості сповільненого типу за наявності туберкульозної інфекції. Т-клітини у таких людей сенсibiliзуються через попередню інфекцію *M. tuberculosis*, а введений антиген викликає поступання цих імунних клітин до місця введення, викликаючи місцеву запальну реакцію. Медсестри та

інші фахівці у сфері охорони здоров'я, які мають належну підготовку та навички, можуть вводити та зчитувати результати ШТТ або ШТА. Вони також повинні пояснити пацієнтам результат тесту в конкретному випадку. Немає потреби в складному лабораторному обладнанні або процедурах або кваліфікованих техніках при впровадженні ШТТ/ШТА.

### 4.1.2 IGRA

IGRA – це аналізи крові *in vitro* для вимірювання гамма-інтерферону, що виділяється циркулюючими лімфоцитами при змішуванні з антигенами *M. tuberculosis* у імуоферментному аналізі на твердій основі (ELISA) або з Т-лімфоцитами, що виробляють гамма-інтерферон (ELISPOT). IGRA виявляють сенсibiliзацію до *M. tuberculosis*, вимірюючи вивільнення гамма-інтерферону у відповідь на антигени, що представляють *M. tuberculosis*. IGRA оцінюють відповідь на синтетичні пептиди, які представляють специфічні білки *M. tuberculosis*, такі як рання секреторна антигенна мішень 6 та білок культурального фільтрату 10. Ці білки є у всіх видів комплексу *M. tuberculosis* і стимулюють вивільнення гамма-інтерферону у більшості інфікованих осіб, але вони відсутні у штамів вакцини БЦЖ та більшості нетуберкульозних мікобактерій. Для точного вимірювання відповіді гамма-інтерферону необхідний свіжий зразок крові, який містить життєздатні лейкоцити.

### 4.1.3 Вибір тесту на виявлення туберкульозної інфекції для програмного застосування

Для тесту на виявлення туберкульозної інфекції можна використовувати ШТТ, ШТА, або IGRA. Немає жодних вагомих доказів того, що одному тесту слід віддати перевагу перед іншим з точки зору прогнозування прогресування від туберкульозної інфекції до захворювання на ТБ. Ці тести не слід застосовувати особам, які мають низький ризик туберкульозної інфекції та захворювання на ТБ.

Вибір тесту для програмного застосування залежить від вартості, доступності, людських ресурсів та інфраструктури для надання послуг з питань тестування. У Таблиці 2 узагальнені характерні особливості та переваги та недоліки наразі доступних тестів на виявлення туберкульозної інфекції.

**Таблиця 2. Характерні особливості ШТТ, ШТА та IGRA**

Характеристик а	ШТТ	ШТА	IGRA
Вимоги до тестів	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дійсний ШТТ вимагає належного внутрішньошкірного введення 0,1 мл ОБП туберкуліну у долонну поверхню передпліччя.</li> <li>ОБП вимагає холодильного ланцюга.</li> <li>Досвідчений персонал зобов'язаний вводити та зчитувати індурацію шкіри</li> <li>Повинен зчитуватись протягом 48-72 год.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дійсний ШТТ вимагає належного внутрішньошкірного введення рекомбінантного антигену у долонну поверхню передпліччя.</li> <li>Вимагає холодильного ланцюга.</li> <li>Досвідчений персонал зобов'язаний вводити та зчитувати індурацію шкіри</li> <li>Повинен зчитуватись протягом 48-72 год.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IGRA – це аналіз крові <i>in vitro</i>, що виявляє гамма-інтерферон у крові за допомогою ELISA.</li> <li>Вимагає свіжих зразків крові для змішування з антигенами та контролем, що повинні бути оброблені протягом 8-30 год після збору, поки лейкоцити зберігають життєздатність.</li> <li>Вимагає ефективного транспортування зразків</li> <li>Для різних висот над рівнем моря потрібні різні пробірки для збору крові.</li> </ul>

Характеристи	ШТ	ШТА	IGR
<b>Можлива неточність</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хибнопозитивні результати ШТТ можуть бути результатом контакту з нетуберкульозними мікобактеріями або вакцинації БЦЖ.</li> <li>Можливі неточності та упередженість зчитування індурації шкіри</li> <li>Хибнонегативні результати при імунодефіцитних станах</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Можливі неточності та упередженість зчитування індурації шкіри</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Затримка транспортування зразків крові</li> <li>Помилки в обробці зразків крові</li> <li>Хибне тлумачення результатів аналізу</li> <li>Хибнонегативні результати ймовірні при імунодефіцитних станах, при порушенні імунної пам'яті, мінливості техніко-експлуатаційних показників та у дітей віком до 2 років.</li> </ul>
<b>Переваги</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Можна здійснювати в польових умовах</li> <li>Потрібно значно менше ресурсів, ніж для IGRA</li> <li>Лабораторна установка не потрібна</li> <li>Більш звичні для лікарів загальної практики в умовах обмежених ресурсів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Можна здійснювати в польових умовах</li> <li>Лабораторна установка не потрібна</li> <li>Немає хибнопозитивних результатів через БЦЖ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для проведення тесту потрібен один візит; однак результати тесту можуть бути повідомлені під час другого візиту, коли, як і для ШТТ, приймаються клінічні рішення</li> <li>Результати можливі протягом 24 годин</li> <li>Немає вторинної імунної відповіді</li> <li>Немає хибнопозитивних результатів через БЦЖ</li> <li>Для послідовного та періодичного скринінгу осіб, що можуть піддаватися ризику зараження через професійну діяльність (програми спостереження за фахівцями у сфері охорони здоров'я), IGRA пропонують технічні, логістичні та можливі економічні переваги порівняно з ШТТ. Двоетапне тестування для IGRA не потрібне, оскільки тестування IGRA не покращує наступні результати тесту.</li> </ul>

Характеристи	ШТ	ШТА	IGR
Проблеми	<ul style="list-style-type: none"> <li>Потреба в навчанні внутрішньошкірному введенню, зчитуванню та тлумаченню результатів</li> <li>Другий візит (особи або фахівця у сфері охорони здоров'я), необхідний для зчитування результатів тесту</li> <li>Постійні глобальні нестачі та дефіцит якісного ОБП</li> <li>Вимагає холодильного ланцюга</li> <li>Повторний тест (двоетапне тестування) для осіб, імунітет яких можливо знизився</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Навчання внутрішньошкірному введенню, зчитуванню та тлумаченню результатів</li> <li>Другий візит (особи або фахівця у сфері охорони здоров'я), необхідний для зчитування результатів тесту</li> <li>Вимагає холодильного ланцюга</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Більш висока вартість тесту</li> <li>Необхідна флеботомія</li> <li>Потрібне складне лабораторне обладнання та висококваліфікований лабораторний персонал для виконання та тлумачення результатів тестів</li> <li>Можливі затримки транспортування зразків через великі відстані до лабораторій, які пропонують тестування IGR</li> <li>Обробка та отримання результатів займають щонайменше один день (зазвичай довше), отже, пацієнту можливо доведеться повернутися для збору результатів.</li> <li>Якщо стандартна операційна процедура лабораторії вимагає групування тестів для зменшення витрат, затримки у звітності про результати можуть перевищувати 1 тиждень.</li> <li>Зразки крові повинні бути оброблені протягом 8-30 годин після збору, поки лейкоцити ще життєздатні.</li> <li>Помилки під час збору або транспортування зразків крові або під час проведення тесту можуть знизити точність.</li> <li>Обмежені дані застосування IGR для прогнозування прогресування до захворювання на ТБ.</li> </ul>
Кращий тест	<ul style="list-style-type: none"> <li>Діти віком до 2 років</li> <li>Умови поганої лабораторної інфраструктури</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Умови поганої лабораторної інфраструктури</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Особи, які отримали БЦЖ (в якості вакцини або для терапії раку), хоча це менше застосовується до дорослих, які отримували БЦЖ немовлятами через зменшення ефекту</li> <li>Групи, які навряд чи зможуть повернутися для зчитування ШТТ, наприклад, бездомні та особи, що вживають наркотичні засоби, або через такі причини, як далекі відстані, безпека роботи чи інші нагальні зобов'язання</li> </ul>

БЦЖ – бацила Кальметта-Герена; ELISA – імуноферментний аналіз; IGR – аналіз на вивільнення гамма-інтерферону; mWRD – молекулярний швидкий діагностичний тест, рекомендований ВООЗ; ОБП – очищений білковий продукт; ТБ – туберкульоз; ШТА – шкірний тест на антигени *Mycobacterium tuberculosis*; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу; ШТТ – шкірний туберкуліновий тест



## 4.2 Роль тесту на виявлення туберкульозної інфекції

На рішення щодо тесту на виявлення туберкульозної інфекції до ПЛТ впливає очікувана поширеність туберкульозної інфекції серед популяції ризику, ризик прогресування до захворювання на ТБ та ризик заподіяння шкоди через непотрібне ПЛТ (рис. 6). Для осіб або популяцій, які мають більш високий ризик заподіяння шкоди через ПЛТ або (відносно) нижчий ризик прогресування до захворювання на ТБ, краще підтвердити туберкульозну інфекцію. Для осіб або популяцій, які мають більше шансів на інфікування та ризик прогресування захворювання на ТБ та несприятливих наслідків, якщо розвинеться захворювання на ТБ, ПЛТ без тестування є виправданим.

ЛЖВІЛ, що проходять АРТ, отримують користь від ПЛТ незалежно від результату тесту на виявлення туберкульозної інфекції. Однак ВООЗ рекомендує, щоб тестування на виявлення туберкульозної інфекції не був вимогою для початку ПЛТ серед ЛЖВІЛ та дитячих контактів віком до 5 років, особливо у країнах з високою захворюваністю на ТБ, враховуючи, що переваги лікування (навіть без тестування) явно переважають ризики (13). Крім того, ці тести нечутливі і можуть дати хибнонегативний результат, особливо серед осіб з ослабленим імунітетом, які мають більший ризик тяжкої форми захворювання та смертності, якщо у них розвинеться туберкульоз. Імунна відповідь на антигени ТБ відрізняється у людей та тест на виявлення туберкульозної інфекції можуть залишатися позитивними навіть після успішного завершення ПЛТ. Тому результати тестів на виявлення туберкульозної інфекції не повинні використовуватися для оцінки ефективності ПЛТ. В цілому тестування на виявлення туберкульозної інфекції не слід вважати обов'язковою вимогою до початку ПЛТ (особливо, коли доступ до тестування залишається дуже обмеженим), враховуючи, що переваги лікування (без тестування) все ще переважають ризики.

Якщо національні програми рекомендують проводити тестування на виявлення туберкульозної інфекції до ПЛТ, тести слід застосовувати лише серед груп ризику (таких як клінічні групи ризику, контакти хворих на ТБ, ув'язнені, фахівці у сфері охорони здоров'я). Цільове тестування допомагає виявити, оцінити та лікувати осіб, які мають високий ризик розвитку туберкульозної інфекції або мають високий ризик розвитку захворювання на ТБ при зараженні *M. tuberculosis*. Наявність позитивного результату тесту на виявлення туберкульозної інфекції серед ВІЛ-негативних контактів чи осіб інших клінічних груп ризику (пацієнти, які розпочинають анти-ФНП терапію, проходять діаліз, готуються до трансплантації органів або переливання крові) може запевнити лікарів та фахівців у сфері охорони здоров'я у вірогідності туберкульозної інфекції і почати ПЛТ. Позитивний результат тесту на виявлення туберкульозної інфекції може мотивувати пацієнта групи ризику розпочати та завершити ПЛТ.

## 4.3 Міркування щодо впровадження послуг з питань тестування на виявлення туберкульозної інфекції

Вибір тесту на виявлення туберкульозної інфекції в країні може залежати від наявності та доступності тестів, структури системи охорони здоров'я, доцільності впровадження та вимог до інфраструктури. Нижче наведено міркування щодо тестування щодо виявлення туберкульозної інфекції загалом та щодо конкретних тестів. Див. детальну інформацію про тести, процедури тестування та тлумачення результатів в оперативному керівництві ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 3: діагностика – тести на виявлення туберкульозної інфекції (53).

### 4.3.1 Загальні вимоги

- Визначити цільову популяцію для тестування та обґрунтувати вибір тесту у національних керівництвах.
- Створити потенціал фахівців у сфері охорони здоров'я, відповідальних за тестування на виявлення туберкульозної інфекції (такі як введення ШТТ або зчитування результатів ШТА, забір та обробка зразків крові для IGRA, забір та транспортування зразків).
- Розробити СОП для введення ШТТ або ШТА, забору та обробки зразків крові для IGRA та тлумачення результатів тесту.
- Розробити СОП для відповідного спостереження після тестування, включаючи доступ до клінічної оцінки, РГ ОГК та інших досліджень ТБ, щоб визначити придатність осіб до ПЛТ.
- Розробити інструкції, щоб допомогти фахівцям у сфері охорони здоров'я в інформуванні

реципієнта тесту та відповіді на часто задані питання щодо користі та процедури ШТТ, ШТА або IGRA.

- Розробити інструменти для систематичної реєстрації та звітування про результати тестів та зв'язку з доглядом та лікуванням (наприклад, мобільний додаток *PreventTB (54)*)
- Посилити механізми підтримуючого нагляду та моніторингу точного впровадження.

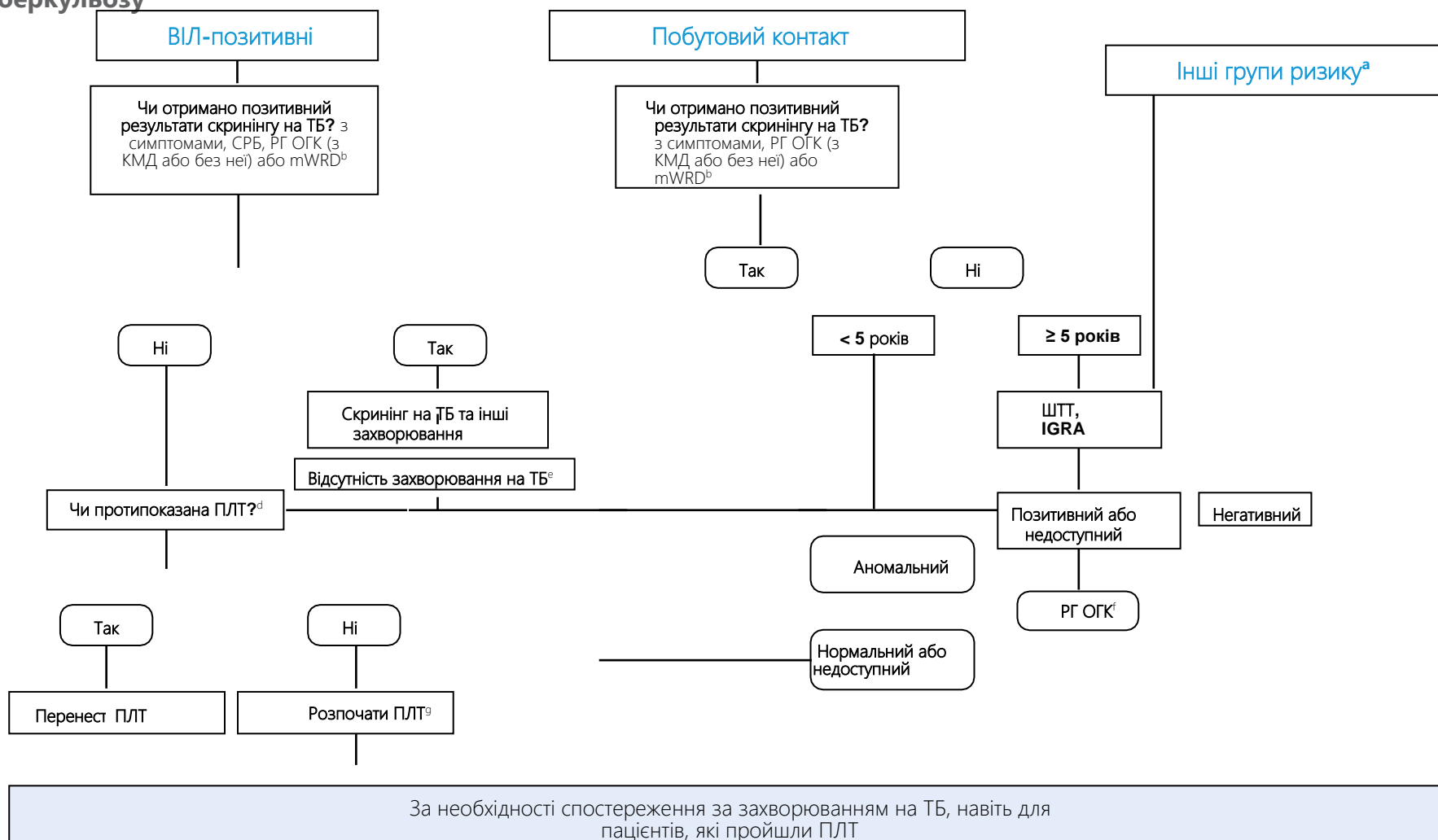
### 4.3.2 Програмне впровадження ШТТ та ШТА

- Забезпечити доступність туберкуліну або антигенів, специфічних для *M. tuberculosis*, у холодовому ланцюгу та шприців, голки та інших витратних матеріалів.
- Навчити персонал робити внутрішньошкірні ін'єкції, а також зчитування та тлумачення результатів тестів та забезпечити постійне посилення потенціалу та підтримуючого нагляду для посилення кваліфікаційного рівня. Гарантувати, щоб персонал пояснив пацієнтам результат тесту в конкретному випадку.
- Гарантувати стандартизоване застосування тестових процедур, наставництво та нагляд та періодичний стандартизований тест на надійність для забезпечення якості.
- Розробити та надати інструкції фахівцям у сфері охорони здоров'я, показуючи правильну техніку введення ШТТ та ШТА та вимірювання індурації.
- Створити механізми для виклику пацієнтів для зчитування результатів тесту протягом 48-72 годин після введення туберкуліну або антигенів, специфічних для *M. tuberculosis*, або ж забезпечити зчитування результатів тесту в помешканні особи.
- Оплачувати візити пацієнтів або фахівці у сфері охорони здоров'я для введення та зчитування результатів тестів.
- Розробити та надати форми запитів на ШТТ або ШТА та оновити HMIS, щоб зробити доступними документацію та звітність про результати ШТТ та ШТА.
- Оскільки досвіду використання нового ШТА менше, його безпека досліджена гірше, ніж безпека ШТТ. Таким чином, необхідно організувати контроль за небажаними явищами в країнах, у яких впроваджується новий ШТА.

### 4.3.3 Програмне впровадження IGRA

- Створити потенціал лабораторної системи для проведення IGRA (флеботомія, обробка зразків крові, інкубація та зчитування результатів ELISA). Національні програми можуть співпрацювати з іншими лабораторіями, не пов'язаними з захворюванням на ТБ, які займаються забором крові та тестуванням ELISA, або приватними установами та лабораторіями через МВ або безкоштовні ваучери для осіб, які потребують тестування.
- Забезпечити наявність підготовлених лаборантів у лабораторіях, які здійснюють тести IGRA.
- Встановити механізми для швидкого транспортування зразків крові з периферійних центрів до лабораторії тестування IGRA (протягом 8-30 годин), щоб здійснити інкубацію залежно від типу IGRA.
- Забезпечити функціонування лабораторного обладнання та встановити механізм регулярного технічного обслуговування обладнання для оптимального функціонування лабораторії.
- Забезпечити постачання відповідних реактивів та пробірок для IGRA для застосування на різних висотах (наприклад, Йоганнесбург, Південна Африка, що знаходиться на відстані 1700 м від рівня моря, потребує різних реактивів або пробірок, ніж місце, ближче до рівня моря) (55).
- Забезпечити надання оновлених форм запитів лабораторій, реєстрів та оновлення лабораторних інформаційних систем для документування та звітування про результати тестів IGRA

**Рис. 6. Комбінований алгоритм скринінгу та тестування осіб групи ризику перед початком профілактичного лікування туберкульозу**



КМД – комп’ютерна медична діагностика; СРБ – С-реактивний білок; РГ ОГК – рентгенографія органів грудної клітини; IGRA – аналіз на вивільнення гамма-інтерферону; mWRD – молекулярний швидкий діагностичний тест, рекомендований ВООЗ; ТБ – туберкульоз; ШТА – шкірний тест на антигени *Mycobacterium tuberculosis*; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу

<sup>a</sup>Включаючи шахтарів з силікозом, осіб на діалізі, анти-ФНП терапію, підготовку до трансплантації чи інші ризики у національних керівництвах. Захворювання на ТБ необхідно виключити для осіб у цій категорії.

<sup>b</sup>Для осіб віком  $\geq 10$  років застосовується чотирьохсимптомний скринінговий алгоритм (поточний кашель, лихоманка, втрата ваги або нічна пітливість). Для дітей віком  $< 10$  років переглянути наявність в анамнезі контактів з хворими на ТБ або повідомленої або підтверженої втрати ваги або згладжування кривої росту або ваги для віку  $< -2$ . Немовлята без симптомів віком до 1 року з ВІЛ отримують ПЛТ лише в тому випадку, якщо вони є побутовими контактами хворих на ТБ. Для перегляду варіантів скринінгу див. актуальне керівництво ВООЗ (ПОЗ ТБ).

<sup>c</sup>Будь-який кашель, лихоманка або нічні пітливості, гемодіаліз, втрата ваги, біль у грудях або задишка або втома. У дітей недостатній набір ваги (плато на діаграмі росту), зниження ігрової активності або млявість також повинні бути включені до скринінгу на симптоми; кашель може бути відсутнім. Для перегляду інших варіантів скринінгу див. актуальне керівництво ВООЗ (ПОЗ ТБ).

<sup>d</sup>У тому числі гострий або хронічний гепатит; периферична нейропатія (якщо застосовується ізоніазид); регулярне та надмірне споживання алкоголю. Вагітність або попередній ТБ в анамнезі не є протипоказаннями. Пацієнтів консультують щодо переваг та можливих ризиків ПЛТ.

<sup>e</sup>У побутових контактів віком  $\geq 5$  років ШТТ, IGRA або ШТА рекомендується перед розглядом ПЛТ.

<sup>f</sup>РГ ОГК необхідна лише за відсутності попереднього етапу.

Швидші, безпечніші та доступні варіанти ПЛТ також рекомендуються. Орган управління та спонсори мають підтримувати доступ до безперервного постачання цих нових схем.

**Час** зробити внесок у  
коротші схеми ПЛТ для  
дорослих  
та дітей.



# 5. Профілактичне лікування туберкульозу

## Ключові моменти

- ВООЗ рекомендує кілька варіантів ПЛТ, тривалість яких варіюється від 1 до 9 місяців. Національні програми необхідно поступово замінювати на коротші схеми на основі рифаміцину, що є безпечнішими та з більшою ймовірністю будуть завершені.
- Наразі можна запропонувати схему рифапентину плюс ізоніазиду (ЗНР) протягом 3 місяців щотижня для всіх вікових груп, включаючи дітей віком до 2 років. Недостатні дані щодо безпеки наразі виключають її застосування у період вагітності.
- Щоденна монотерапія левофлоксацином протягом 6 місяців (6Lfx) наразі є рекомендованою схемою ПЛТ для контактних хворих на МР/Риф-ТБ.
- Схеми дозування лікарських засобів за групою за масою тіла як для твердих, так і для таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, були переглянуті для всіх схем ПЛТ.
- Потрійна комбінація ізоніазид + котримоксазол + В6 може бути кращою для вагітних та жінок у післяпологовому періоді, які живуть з ВІЛ, доки не буде отримано більше даних про безпеку коротших схем на основі рифапентину.
- Вибір схеми ПЛТ залежить від наявності відповідних лікарських форм та міркувань щодо віку, безпеки, взаємодії лікарських засобів та прихильності.
- Наявні дані не підтверджують занепокоєння, що активне застосування ПЛТ призведе до медикаментозної резистентності.
- Диференційне надання послуг з питань АРТ поширюється на глобальному рівні. Це дозволить покращити виявлення випадків ТБ та інтегрувати ПЛТ у ці моделі допомоги.

Четвертим кроком у каскаді допомоги при ПУПЛТ є вибір схеми ПЛТ та надання підтримки людям, які отримують ПЛТ, у завершенні лікування.

## 5.1 Рекомендовані схеми ПЛТ

ПЛТ поділяється на 3 категорії: (i) монотерапія ізоніазидом протягом 6 або 9 місяців (6Н або 9Н), (ii) коротша терапія на основі рифаміцину та (iii) Lfx протягом 6 місяців (6Lfx) для людей, які контактували з хворими на МР/Риф-ТБ. Профілактичне лікування ізоніазидом (ПЛІ) протягом 6 місяців донедавна було основою ПЛТ як для дорослих, так і для дітей, ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних осіб, а також у країнах з великим та малим тягарем ТБ. Кілька систематичних оглядів послідовно продемонстрували ефективність ПЛІ у профілактиці захворювання на ТБ серед інфікованих *M. tuberculosis*. Систематичний огляд рандомізованих контрольних досліджень (РКД) за участю ЛЖВІЛ у 2009 році показав, що ПЛІ знижує загальний ризик ТБ на 33 % (ВВ 0,67; 95 % ДІ 0,51; 0,87), а ефективність профілактики досягала 64 % для людей із позитивним результатом ШТТ (ВВ 0,36; 95 % ДІ 0,22; 0,61) (56). Цей огляд також показав, що ефективність шестимісячної схеми суттєво не відрізняється від ефективності 12-місячної монотерапії ізоніазидом щодня (ВВ 0,58; 95 % ДІ 0,3; 1,12). Систематичний огляд РКД також показав значно більше зменшення захворюваності на ТБ в учасників, що отримували шестимісячну схему, ніж у тих, хто отримував плацебо (відношення шансів 0,65; 95 % ДІ 0,50; 0,83) (57).

Дані клінічних досліджень, отримані протягом останніх двох десятиліть, демонструють подібну профілактичну ефективність щодо коротшої схеми ПЛТ на основі рифаміцину, як для ВІЛ-позитивних, так і для ВІЛ-негативних осіб, в якості монотерапії або

у комбінації з ізоніазидом (56–60). Очевидними перевагами цих схем є краща прихильність через меншу тривалість та меншу кількість небажаних явищ. Застосування коротших схем на основі рифаміцину пов'язане зі швидшим завершенням лікування на 20 % (82 % та 61 %) (16). ВООЗ оцінила та порекомендувала кілька коротших схем на основі рифаміцину як альтернативу 6Н.

Зовнішні експерти, скликані ВООЗ як GDG для консультування щодо політики лікування, оцінювали наявні докази для різних варіантів ПЛТ, включаючи цінності та переваги бенефіціарів та інші міркування, такі як прийнятність схеми, доцільність, наслідки для ресурсів та імовірний вплив на забезпечення рівності в питаннях охорони здоров'я. Виходячи з цих елементів, GDG рекомендували різні схеми, коли переваги, ймовірно, перевищують потенційну шкоду від захворювання на ТБ або лікарської токсичності. Під час вибору схеми особи, які здійснюють догляд, та пацієнт повинні враховувати обставини, які підвищать вірогідність його завершення. Вибір може також залежати від наявності ресурсів, фіксованої комбінації (ФК), дитячих лікарських форм, супутніх лікарських засобів (таких як антиретровірусні препарати (АРВ-препарати), опіоїдна замісна терапія, оральна контрацепція), а також прийнятності для пацієнтів у контексті країни. У [Таблиці 3](#) узагальнені характеристики усіх наразі рекомендованих варіантів ПЛТ. GDG рекомендують, щоб питання вартості не були перешкодою для надання вигідних втручань, таких як таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, та тести на виявлення туберкульозної інфекції.

Керівництва 2020 року розширюють застосування ряду попередніх рекомендацій щодо тесту на виявлення туберкульозної інфекції та варіантів схеми ПЛТ з країн з малим тягарем ТБ до країн з будь-яким тягарем ТБ, за умови, що: країна чи лікарняний заклад має можливість надійно виключати захворювання на ТБ до початку ПЛТ, доступні ресурси для належного впровадження ПЛТ, і вживаються заходи щодо обмеження ризиків туберкульозної інфекції та реінфекції.

З 2011 року ВООЗ рекомендує ПЛТ та інші альтернативні схеми для людей, які живуть з ВІЛ, та інших популяцій ризику. У 2018 році ВООЗ рекомендувала щотижневе застосування рифапентину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців (3HR) щоденне застосування ізоніазиду плюс рифампіцину протягом 3 місяців (3HR) як варіанти ПЛТ. В оновлене керівництво ВООЗ 2020 року було додано дві нові схеми: (i) рифапентин плюс ізоніазид щодня протягом одного місяця (1HR) та (ii) монотерапія рифампіцином щодня протягом 4 місяців (4R). Вони, разом із 6Н, рекомендуються як аналогічні альтернативи ПЛТ для осіб, що контактували з хворими на лікарсько-чутливий ТБ в усіх країнах. У 2024 році було додано рекомендацію щодо застосування 6Lfx особам, що контактували з хворими на МР/Риф-ТБ.

Таблиця 3. Ключові характеристики наразі рекомендованих варіантів ПЛТ

	H + CPT +						
Характеристика Лікарські засоби	6H Ізоніазид	3HP Ізоніазид + рифапентин	3HR Ізоніазид + рифампіцин	4R Рифампіцин	1HP Ізоніазид + рифапентин	6H (CPT +) Ізоніазид + котримоксазол + піридоксин	6Lfx Lfx
Тривалість (місяців)	6	3	3	4	1	6	6
Частота	Щодня	Щотижня	Щодня	Щодня	Щодня	Щодня	Щодня
Загальна кількість доз	182	12	84	120	28	182	182
Добова кількість таблеток на дозу (загальна кількість на схему), особа, яка важить 50 кг, яка отримує лікарські форми для дорослих <sup>a</sup>	1 (182)	6 разових доз (72) або 3 x ФК (36)	3 (252)	3 (360)	3 (84)	1 (182)	1 (182)
Повна вартість лікування <sup>b</sup>	Дорослий: 3 дол. США (таблетки, що не диспергуються в ротовій порожнині); 25 дол. США (таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині)	Дорослий: 10 дол. США (ФК P 300 мг/Н 300 мг) Дитина: 7 дол. США (разові дози P 150 мг/Н 100 мг)	Дорослий: 12 дол. США (2 ФК); 28 дол. США (разові дози R 150 мг/ 300 мг; Н 300 мг) Дитина: 19 дол. США (ФК)	Дорослий: 47 дол. США (разові дози R 300 мг)	≥ 13 років: 17 дол. (ФК + разова доза P 300 мг); 19 дол. США (разові дози P 300 мг/ Н 300 мг)	Дорослий: 14 дол. США (ФК + разова доза P 300 мг); 19 дол. США (разові дози P 300 мг/ Н 300 мг)	Дорослий: 9 дол. США (Lfx 500 мг) Дитина: 5 дол. США (Lfx, таблетки, що не диспергуються в ротовій порожнині, 250 мг); 44 дол. США (Lfx, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 100 мг)
Діти	Будь-якого віку; дитяча лікарська форма (що диспергується в ротовій порожнині); підходить для дітей, які живуть з ВІЛ або LPV або NVP	Будь-якого віку; дитяча лікарська форма (що диспергується в ротовій порожнині)	Будь-якого віку; дитяча лікарська форма (що диспергується в ротовій порожнині)	Будь-якого віку; відсутність дитячої лікарської форми, не підходить для дітей з вагою < 25 кг	Віком ≥ 13 років	Дорослі та підлітки; відсутність дитячої лікарської форми	Будь-якого віку; дитяча лікарська форма (що диспергується в ротовій порожнині)

Характеристика	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + CPT + B6 (Q-TIB)	6Lfx
<b>Вагітні жінки</b> застосування <sup>c,d</sup>	Безпечний для застосування <sup>c</sup> Може бути безпечним,		Невідомо	Безпечний для хоча для цієї популяції відсутні дані про безпеку та ефективність <sup>d</sup>	Невідомо	Безпечний для застосування <sup>c</sup>	Може бути безпечним, хоча для цієї популяції відсутні дані про безпеку та ефективність
<b>Взаємодія з АРТ<sup>e</sup></b>	Відсутність обмежень	Протипоказано: Усі інгібітори протеази (ІП), невірапін (NVP), доравірін та етравірін, тенфовіру алафенамід (TAF) Застосування: тенфовіру дизопроксилу фумарат (TDF), EFV, DTG, RAL	Протипоказані: Усі ІП, NVP, доравірін та етравірін Застосовувати з обережністю: TAF DTG, RAL Застосовувати: TDF, EFV	Протипоказані: Усі ІП, NVP, доравірін та етравірін, TAF Коригувати дозу: DTG, RAL Застосовувати: TDF, EFV	Протипоказані: Усі ІП, NVP, доравірін та етравірін, TAF Застосовувати: TDF, EFV, DTG, RAL	Відсутність обмежень	Відсутність обмежень (може впливати на кліренс ламівудину)
<b>Токсичність</b>	Гепато токсичність (більше), периферична нейропатія, висип, розлад з боку шлунково- кишкового тракту (ШКТ)	Грипоподібний синдром, реакції гіперчутливості, розлад з боку ШКТ, помаранчеве знебарвлення рідин організму, висип, гепатотоксичність (менше)	Реакції гіперчутливості, гепатотоксичність (менше), висип, розлад з боку ШКТ, гіпопротромбінемія, помаранчеве забарвлення рідин організму	Висип, розлад з боку ШКТ, гепатотоксичність (менше), гіпопротромбінемія, помаранчеве забарвлення рідин організму	Гепатотоксичність (більше), реакція гіперчутливості, висип, розлад з боку ШКТ, помаранчеве знебарвлення рідин організму	Гепатотоксичність, висип, розлад з боку ШКТ	Діарея, нудота та здуття живота, артралгія, запалення або розрив сухожил, м'язовий біль або слабкість, подовження інтервалу QTc, зміни настрою або поведінки, безсоння
<b>Абсорбція</b>	Найкраще абсорбується натщесерце; зниження пікової концентрації з жирною їжею до 50 %	Пероральна біодоступність рифампентину становить 70 %; пікова концентрація збільшується при прийомі їжі	Абсорбція рифампентину здійснюється швидко, але може затримуватися або зменшуватися при прийомі їжі з високим вмістом жиру.		Те ж саме при 3HP	Те ж саме при 6H	На абсорбцію не впливає прийом їжі. Одночасне застосування стероїдів може підвищити ризик розриву сухожил. Продукти, що містять багатовалентні катіони, включаючи антациди (можуть містити алюміній), мінеральні добавки (наприклад, залізо або магній) або полівітаміни, можуть знизити абсорбцію. Дія варфарину може бути посилена.

1HP – щоденний прийом рифампентину плюс ізоніазиду протягом 1 місяця; 3HP – щотижневий прийом рифампентину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців; 3HR – щоденний прийом рифампентину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців; 4R – щоденна монотерапія рифампентином протягом 4 місяців; 6H – щоденна монотерапія ізоніазидом протягом 6 місяців; 6Lfx – щоденна монотерапія левофлоксацином протягом 6 місяців; B6 – піридоксин; CPT – котримоксазол; DTG – долутегравір; EFV – ефавіренз; ФК – фіксована комбінація; H – ізоніазид; LPV/r – лопінавір–ритонавір; NVP – невірапін; P – рифампентин; ІП – інгібітор протеази; H + CPT + B6 (Q-TIB) – комбінація ізоніазид + ко-тримоксазол + піридоксин; R – рифампентин; RAL – ралтегравір; TAF – тенфовіру алафенамід; TDF – тенфовіру дизопроксилу фумарат

<sup>a</sup>H 300 мг; P 300 мг; ФК H 300 мг/P 300 мг; ФК R 150 мг/H 75 мг; R 300 мг/150 мг; Lfx 500 мг

<sup>b</sup>Приблизна ціна для дитини (з масою тіла ~12 кг) або середньостатистичного дорослого, розрахована Глобальним механізмом із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Зупинимо туберкульоз» (травень 2024 року)



<sup>c</sup>Одне рандомізоване дослідження показало підвищений ризик поганих наслідків народжуваності у матерів, які приймали ізоніазид в період вагітності (69); однак, кілька інших досліджень показали переваги ПЛІ (73).

<sup>d</sup>Повідомлялося про кровотечі, пов'язані з гіпопротромбінемією, у немовлят та матерів після застосування рифампіцину в останньому триместрі вагітності.

Вітамін К рекомендується як матері, так і немовляті після пологів, якщо рифампіцин застосовується в останні кілька тижнів вагітності.

<sup>e</sup>У жінок, які отримують ПЛТ на основі рифаміцину та оральні контрацептиви, необхідно розглянути додаткові бар'єрні методи контрацепції для запобігання вагітності.

### 5.1.1 Монотерапія ізоніазидом

Схема 6Н або 9Н найчастіше застосовується для ПЛТ у всьому світі. Однак ізоніазид все частіше замінюється схемами на основі рифаміцину, що стають більш доступними та доцільними, а також мають більше доказів ефективності та безпеки для різних популяцій. Цілком ймовірно, що схема 6Н або 9Н і далі буде кращим вибором для ПЛТ, особливо в ситуаціях, коли неможливо застосовувати схему на основі рифаміцину. У таких ситуаціях національні програми можуть розглянути можливість використання потрібної комбінації ізоніазид + ко-тримоксазол + В6 для ЛЖВІЛ, доступних за зниженою ціною через партнерство «Зупинимо туберкульоз» Глобального лікарського фонду замість схеми на основі лише ізоніазиду (67). Ізоніазид є кращою схемою серед ВІЛ-інфікованих дітей на основі схеми на основі інгібіторів протеази (лопінавір-ритонавір), невірапіну або інгібіторів інтегрази (долутегравір) через можливу взаємодію лікарських засобів до появи інших доказів. Монотерапія ізоніазидом також повинна захищати контактних хворих на ТБ із лабораторно підтвердженим чутливим до ізоніазиду та рифампіцин-резистентним захворюванням (монотерапія Риф-ТБ).

У другому виданні керівництва ВООЗ щодо ПЛТ у 2024 р. (73) умовну рекомендацію щодо  $\geq 36$  місяців щоденної ПЛІ для дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, у місцях високого ризику передачі ТБ було скасовано. Рекомендація була заснована на низькій якості доказів систематичного огляду та мета-аналізу з РКД (62). У двох з розглянутих досліджень АРТ не використовувалася, а в третьому дослідженні охоплення АРТ було низьким на вихідному рівні, але збільшувалася в період спостереження. З моменту першої публікації рекомендації в 2011 році її охоплення у країнах було низьким, тоді як доступ до АРТ суттєво розширився в усьому світі. Коротші варіанти ПЛТ є кращими, ніж ПЛІ.

### 5.1.2 Щотижневий прийом рифапентину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців та щоденний прийом рифапентину та ізоніазиду протягом 1 місяця

Національні програми можуть розглянути будь-яку з цих двох схем на основі рифапентину. Ефективність обох схем подібна до ефективності ізоніазиду для профілактики ТБ, але наразі немає прямих доказів ефективності порівняння 1НР та 3НР, хоча незабаром очікуються результати поточних порівняльних досліджень.

ВООЗ вперше рекомендувала схему 3НР у 2018 році. Однак у той час вартість рифапентину була основною перешкодою для застосування схеми 3НР. Масштабні втручання глобальних партнерів для формування ринку рифапентину призвело до впровадження генеричних препаратів, що суттєво знизило ціну на схему 3НР, та наразі вона є одним із кращих коротших варіантів ПЛТ в усьому світі. Рекомендується до застосування людям будь-якого віку, включаючи дітей віком  $< 2$  років. У [Таблиці 4](#) надається рекомендоване дозування за групою за масою тіла до 3 кг (див. також [розділ 5.2](#)). Доступність дитячих лікарських форм рифапентину та ізоніазиду та ФК для дорослих робить програмне застосування 3НР ще більш доцільним. Незабаром очікуються додаткові дані про її застосування у період вагітності та у комбінації з долутегравіром.

ВООЗ вперше рекомендувала схему 1НР у 2020 році. Цю схему можна застосовувати для осіб віком  $\geq 13$  років, що було віковим обмеженням для досліджуваної популяції в одному РКД схеми, результати якої опубліковано станом на сьогодні (63–66). Очікуються додаткові дані, що можуть допомогти встановити відповідну дозу рифапентину щодня для дітей віком  $< 13$  років (67). Схему 1НР можна застосовувати, якщо кращою є коротша тривалість, навіть якщо загальна кількість доз збільшується з 12 у схемі 3НР до 28. Остання тривалість використовується для ув'язнених на короткий термін, пацієнтів у списку очікування на анти-ФНП терапію або готуються до трансплантації, а також людей, які повинні пройти ПЛТ перед переїздом.

Таблиця 4. Графік дозування для схем ПЛТ за групою за масою тіла

Схеми ПЛТ та лікарські форми	Кількість таблеток або розчину за групою за масою тіла								
	4-7,9 кг	8-11,9 кг	12-15,9 кг	16-24,9 кг	25-29,9 кг	30-34,9 кг	35-49,9 кг	50-64,9 кг	≥ 65 кг
Щоденна монотерапія ізоніазидом протягом 6 або 9 місяців (6Н або 9Н)									
Ізоніазид, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 100 мг	0,5 (0,5 мл <sup>a</sup> )	1	1,5	2	–	–	–	–	–
Ізоніазид, таблетки, 300 мг <sup>b</sup>	–	–	–	–	0,5	1	1	1	1,25
Щоденна монотерапія рифампіцином протягом 4 місяців (4R)									
Рифампіцин, капсули, 150 мг	–	–	–	–	2	3	4	4	5
Рифампіцин, капсули, 300 мг <sup>c</sup>	–	–	–	–	1	1,5	2	2	2,5
Щоденний прийом рифампіцину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців (3HR)									
Ізоніазид, таблетки, 300 мг	–	–	–	–	0,5	1	1	1	1,25
Рифампіцин, капсули, 300 мг <sup>c</sup>	–	–	–	–	1	1,5	2	2	2,5
ФК Рифампіцин, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 75 мг, та Ізоніазид, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 50 мг	1	2	3	4	–	–	–	–	–
ФК Рифампіцин, таблетки, 150 мг, та Ізоніазид, таблетки, 75 мг	–	–	–	–	2	3	4	4	5

Схеми ПЛТ та лікарські форми	Кількість таблеток або розчину за групою за масою тіла												
	3-5,9 кг (< 3 місяців)	3-5,9 кг (≥ 3 місяців)	6-9,9 кг (< 6 місяців)	6-9,9 кг (≥ 6 місяців)	10-14,9 кг	15-19,9 кг	20-24,9 кг	25-29,9 кг	30-34,9 кг	35-39,9 кг	40-44,9 кг	45-49,9 кг	> 50 кг
Щотижневий прийом рифапентину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців (ЗНР)													
Ізоніазид, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 100 мг	0,6 (6 мл <sup>а</sup> )	0,7 (7 мл <sup>а</sup> )	1	1,5	2,5	3	4,5	4,5	6	6	7,5	7,5	9
Ізоніазид, таблетки, 300 мг	–	–	–	–	–	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3
Рифапентин, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 150 мг	0,5 (5 мл <sup>д</sup> )	0,7 (7 мл <sup>д</sup> )	1,5	1,5	2	3	4	4	5	6	6	6	6
Рифапентин, таблетки, 300 мг	–	–	–	–	–	1,5	2	2	2,5	3	3	3	3
ФК Рифампіцин, таблетки, 300 мг, та Ізоніазид, таблетки, 300 мг	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3
Щоденний прийом рифапентину та ізоніазиду протягом 1 місяця (1НР) <sup>е</sup>													
Ізоніазид, таблетки, 300 мг	–	–	–	–	–	–	–	1	1	1	1	1	1
Рифапентин, таблетки, 300 мг	–	–	–	–	–	–	–	2	2	2	2	2	2
Щоденний прийом левофлоксацину протягом 6 місяців (6Lfx)													
Lfx, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, 100 мг	0,5	1	1	1,5	2	2,5	3	3,5	–	–	–	–	–
Lfx, таблетки, 250 мг	0,25 (2,5 мл <sup>д</sup> )	0,5 (5 мл <sup>д</sup> )	0,5 (5 мл <sup>д</sup> )	1 (10 мл <sup>д</sup> )	1	1,5	–	2	2	2	2	2	3
Lfx, таблетки, 500 мг	–	–	–	–	–	–	–	1	1	1	1	1	1,5

1НР – щоденний прийом рифапентину плюс ізоніазиду протягом 1 місяця; ЗНР – щотижневий прийом рифапентину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців; ЗНР – щоденний прийом рифампіцину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців; 4R – щоденна монотерапія рифампіцином протягом 4 місяців; 6H або 9H – щоденна монотерапія ізоніазидом протягом 6 або 9 місяців; 6Lfx – щоденна монотерапія левофлоксацином протягом 6 місяців; ФК – фіксована комбінація; кг – кілограм; мг – міліграм; мл – мілілітр

Зверніть увагу, що в двох частинах цієї таблиці використовуються різні групи за масою тіла; триває процес узгодження груп за масою тіла.

<sup>а</sup>Розчин з концентрацією 10 мг/мл (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, ізоніазиду 100 мг у 10 мл води)

<sup>б</sup>Потрійна комбінація ізоніазид 300 мг + піридоксин 25 мг + сульфаметоксазол 800 мг + триметоприм 160 мг (з ризикою) може застосовуватись у людей, які живуть з ВІЛ.

<sup>с</sup>Кількість 0,5 можна досягти, додавши 150 мг капсули рифампіцину.

<sup>д</sup>Розчин з концентрацією 15 мг/мл (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, рифапентину 150 мг у 10 мл води)

<sup>е</sup>Для осіб віком ≥ 13 років

### 5.1.3 Щоденний прийом рифампіцину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців

Діти віком до 5 років особливо вразливі через підвищений ризик прогресування до захворювання на ТБ та розвитку тяжких форм ТБ (таких як туберкульозний менінгіт та дисемінований туберкульоз). Крім того, важко підтвердити захворювання на ТБ, враховуючи олігобацилярний характер захворювання. Тому запобігання дитячому ТБ шляхом профілактичного лікування є стратегічно важливим. Для ПЛТ серед дітей схема 3HR краще переноситься та більше підходить для дітей, ніж ізоніазид, оскільки доступні ФК таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині. Поки доступ до дитячих лікарських форм рифапентину (що з'явилися лише в листопаді 2023 року) не буде розширено, національні програми можуть розглядати 3HR як варіант профілактики ТБ серед дітей будь-якого віку. Діти з вагою до 25 кг (у т.ч. віком до 2 років) можуть отримувати лікарську форму RH, що застосовується для фази продовження лікування ТБ (R/H, 75/50 мг), тоді як діти з вагою від 25 кг можуть отримувати схему 3HR або 3HR з використанням ФК RH для дорослих. Дитячі ФК RH мають додаткову користь від ФК, які вже знаходяться в національному ланцюзі поставок для лікування ТБ у дітей з вагою до 25 кг. Однак у дорослих ризик гепатотоксичності при застосуванні схеми 3HR буде таким же високим, як і при застосуванні схеми 6H або 9H, а схема 3HR може бути кращим варіантом.

У середньостроковій та довгостроковій перспективі 3HR (або 1HR) може стати кращою схемою для будь-якого віку. У цьому документі міститься оновлена інформація про дозування схеми 3HR для дітей, у тому числі для дітей віком до 2 років. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, рифапентину (150 мг) та ізоніазиду (100 мг) стають все більш доступними. Менша тривалість лікування зі схемою 3HR та більш високі темпи завершення лікування, ймовірно, зроблять його більш економічним у довгостроковій перспективі.

### 5.1.4 Щоденна монотерапія рифампіцином протягом 4 місяців

Рифампіцин давно застосовується в лікуванні ТБ в національних системах закупівель, які мають досвід його придбання, але, в основному, з іншими протитуберкульозними препаратами в якості ФК таблеток. У рифампіцину набагато кращий профіль безпеки, ніж у ізоніазиду, а його вартість нижча, ніж у рифапентину. ВООЗ рекомендує щоденний прийом рифампіцину протягом 4 місяців як один із варіантів ПЛТ, що також можна призначати контактам осіб з підтвердженим чутливим до рифампіцину, резистентним до ізоніазиду ТБ. Однак однією з головних проблем із схемою 4R може бути уявлення про те, що рифампіцин потрібно застосовувати як протитуберкульозний препарат першого ряду, і стурбованість тим, що його застосування при ПЛТ може підвищити рівень резистентності до рифампіцину в громаді або сприяти неправильному застосуванню засобу в якості монотерапії при ТБ. Однак досі немає жодних доказів, які б свідчили про значне підвищення рівня резистентності до рифампіцину через збільшення обсягу послуг з питань ПЛТ. Іншими можливими проблемами є взаємодія АРВ-препаратів (див. розділ 6), поточна відсутність дитячих лікарських форм та обмежений асортимент однодозових препаратів через широку доступність ФК для лікування ТБ першої лінії.

### 5.1.5 Левофлоксацин та інші схеми ПЛТ для лікування лікарсько-стійкого ТБ

У другому виданні *консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу: профілактичне лікування туберкульозу*, опубліковане в 2024 році (13), містяться оновлені рекомендації щодо ПЛТ для осіб, що контактували з хворими на МР/Риф-ТБ. Наразі ВООЗ рекомендує 6Lfx як варіант ПЛТ для осіб, що контактували з хворими на МР/Риф-ТБ, у будь-яких країнах. Lfx є кращим вибором фторхінолонів для ПЛТ, а ця рекомендація заснована на даних двох рандомізованих контрольованих досліджень цього препарату – ТВ CHAMP та V-QUIN, систематичного огляду досліджень застосування ПЛТ при МР/Риф-ТБ та досліджень програмної доцільності та прийнятності 6Lfx (13).

Підтвердження інфекції за допомогою ШТТ, ШТА або IGRA перед початком ПЛТ при МР/Риф-ТБ не потрібне дитячим контактам та людям, які живуть з ВІЛ, або з іншими імунодефіцитними станами. В інших популяціях це бажано, але не є обов'язковим, а відсутність доступу до тестування не повинна бути перешкодою для надання ПЛТ особам із ризиком МР/Риф-ТБ. Якщо Lfx застосовується для ПЛТ хворих на МЛС-ТБ, важливо виключити захворювання на ТБ, щоб обмежити ризик виникнення резистентності до фторхінолонів (ключового препарату у схемах лікування другої лінії), якщо особа потребує лікування захворювання на МЛС-ТБ у майбутньому. Необхідно виключити захворювання на ТБ за допомогою відповідної клінічної оцінки або відповідно до національних керівництв. Надання ПЛТ з Lfx також визначається такими факторами, як вік, ризик токсичності або взаємодії, супутні захворювання, медикаментозна чутливість штаму найбільш ймовірного джерела, фонова резистентність до фторхінолонів у штамів МР/Риф-ТБ, доступність та переваги пацієнта.

Незважаючи на відсутність порівнянних даних на підтримку альтернатив, моксифлоксацин можна застосовувати, якщо Lfx недоступний, та можна застосовувати дозу, запропоновану для лікування МР/Риф-ТБ (66). Тестування медикаментозної чутливості штаму нульового пацієнта було б важливою додатковою інформацією, особливо в ситуаціях, коли резистентність до фторхінолонів є високою. Якщо штам нульового пацієнта виявляє резистентність до цих лікарських засобів, інші протитуберкульозні препарати (наприклад, етіонамід, етамбутол) можна застосовувати для ПЛТ, маючи найкращий профіль медикаментозної чутливості передбачуваного штаму. У цьому випадку впевненість в ефективності ПЛТ значно нижча, ніж у Lfx. Результати дослідження RHOENix, у якому порівнювали прийом деламаніду з ізоніазидом протягом 26 тижнів у побутових контактів (будь-якого віку) хворих на МР-ТБ в 11 країнах, очікуються в середині 2025 року (67).

Контактів осіб з рифампіцин-резистентним ТБ можна лікувати аналогічно до осіб з МЛС-ТБ; якщо чутливість до ізоніазиду підтверджена у нульового пацієнта, контактам можна призначити ПЛТ.

## 5.2 Рекомендовані дози препаратів ПЛТ

У [Таблиці 4](#) описана оновлена схема дозування для усіх рекомендованих схем ПЛТ за стандартизованими групами за масою тіла. У 2024 році технічна консультативна група з дозування протитуберкульозних препаратів для дорослих та дітей (70) розглянула питання щодо дозування схем ПЛТ. Були розглянуті опубліковані дані та результати фармакокінетичного моделювання та симуляції в дослідженнях 6Lfx та 3НР (див. додаткову інформацію у [Веб-додатку А](#)). Дозування для малих дітей коригується з урахуванням різниці у швидкості метаболізму лікарських засобів. Для немовлят та маленьких дітей вікові обмеження наведені в перших двох групах за масою тіла для схем 6Lfx та 3НР. Важливо відзначити, що у немовлят у цих двох групах за масою тіла може бути недоїдання, що вимагає особливої обережності при виключення захворювання на ТБ перед тим, як розглядати ПЛТ. Необхідно проконсультуватись з фахівцем щодо дозування схем ПЛТ для немовлят з масою тіла  $\leq 3$  кг.

Дозування за групою за масою тіла полегшує введення лікарських засобів персоналом першої лінії. Дози, представлені у [Таблиці 4](#), також враховують найпоширеніші лікарські форми, представлені на ринку. Якщо доступні більше однієї лікарської форми одного і того ж лікарського засобу, дози представлені для кожного варіанту. Для трьох схем групи за масою тіла відповідають узгодженому підходу, рекомендованому ВООЗ для схем дозування (Групи за масою тіла у першій частині у [Таблиці 4](#) не відповідають узгодженому підходу). Рекомендоване дозування розроблено таким чином, щоб уникнути розпадання таблеток, що не диспергуються в ротовій порожнині, на фракції, менші за половину. При призначенні лікування слід враховувати фактори, що можуть підвищити ризик токсичності лікарського засобу, такі як недоїдання, супутні захворювання та взаємодія лікарських засобів. Ці фактори також повинні бути відображені в робочих інструкціях для лікарів. У разі осіб з повільним типом ацетилювання (мутація в генотипі NAT2, що призводить до стійкості ізоніазиду),<sup>1</sup> національні програми можуть розглядати додавання піридоксину для всіх осіб, які отримують ПЛТ на основі ізоніазиду (71) (див. також [розділ 5.2.2](#)). Потрібно більше емпіричних даних про осіб з повільним та швидким типом ацетилювання ізоніазиду, щоб розробити кращі керівництва щодо вибору доз, що забезпечують терапевтичний вплив ПЛТ на основі ізоніазиду без досягнення токсичних рівнів.

### 5.2.1 Доступність відповідних лікарських форм

**Рифампіцин:** Найпоширенішим способом застосування рифампіцину є ФК на основі рифампіцину для лікування лікарсько-чутливого ТБ, а однодозовий рифампіцин закуповується рідше. Тому він надається лише в обмежених кількостях для національних програм. Крім того, наразі недоступні дитячі таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, однодозового рифампіцину. Розробка таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, рифампіцину 100 мг з ризикою може бути корисною для ПЛТ на основі рифампіцину у дітей. Якщо попит на схему 4R зростає, у програмах доведеться збільшити свої замовлення на капсули однодозового рифампіцину. У цьому випадку застосування рифампіцину необхідно регулювати та обмежити в рамках

<sup>1</sup>Ізоніазид метаболізується N-ацетилтрансферазою 2 (NAT2), а мутація генотипу NAT2 призводить до стійкості ізоніазиду в організмі та схильності до токсичності. Поширеність мутацій NAT2 різниться географічно, оскільки особи з повільним типом ацетилювання (що мають ризик лікарської токсичності) дуже часто зустрічаються в деяких країнах (83 % в Єгипті та 67 % у США), але рідко зустрічаються в інших місцях (12 % у Китаї).

схеми ПЛТ, щоб уникнути його застосування як антибіотику широкого спектру дії. Постачання 4R в периферійні центри (установи первинної медико-санітарної допомоги, програми боротьби з ВІЛ) повинно супроводжуватися поетапним керівництвом щодо конкретного застосування рифампіцину.

**ФК ізоніазид плюс рифампіцин:** Дитячі ФК таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, HR доступні та вже застосовуються у багатьох країнах для лікування захворювання на ТБ у дітей. Ті ж лікарські форми можна застосовувати для ПЛТ. Слід віддавати перевагу дитячим ФК HR, а не однодозовим лікарським формам, щоб зменшити щоденну кількість таблеток. Аналогічно, ФК, які застосовуються для лікування захворювання на ТБ у дорослих, можуть застосовуватися для ПЛТ у дорослих. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, наразі є дорожчими, ніж тверді лікарські форми.

**Ізоніазид плюс рифапентин (щотижня або щодня):** Схеми на основі цих двох препаратів наразі є більш доцільними для осіб будь-якого віку, враховуючи наявні дитячі лікарські форми, такі як таблетки ізоніазиду та рифапентину, що диспергуються у воді та мають фруктовий смак. Хоча наразі вони дорожчі, ніж тверді лікарські форми, вони забезпечують краще дозування для дітей, ніж подрібнювати таблетки для дорослих (72). Схему ЗНР або 1НР можна вводити в різних комбінаціях однодозового ізоніазиду (100 мг таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, для дітей та 100 мг або 300 мг твердих лікарських форм), однодозового рифапентину (150 мг таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, для дітей та 300 мг твердих лікарських форм) або як ФК ізоніазиду 300 мг та рифапентину 300 мг (73). Рифапентин 300 мг зменшує добову кількість таблеток як ЗНР, так і 1НР для дорослих. ФК додатково зменшить тижневу кількість таблеток для ЗНР у дорослих з масою тіла  $\geq 50$  кг з 9 до 3 таблеток та щоденну кількість таблеток для 1НР лише до однієї ФК плюс одна капсула рифапентину 300 мг. Дитячі лікарські форми рифапентину та ізоніазиду підвищують гнучкість та легкість прийому ЗНР дітям раннього віку, у т.ч. віком до 2 років. Риска таблеток рифапентину дозволяє збільшувати дозу на 75 мг для різних груп за масою тіла. Генеричний препарат у формі таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, рифапентину 150 мг, представлений на ринку, був схвалений групою експертів Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами та може бути замовлений через партнерство «Зупинимо туберкульоз» Глобального лікарського фонду (74). При розведенні у воді таблетка має малиново-мятний смак. Для диспергування таблетки потрібен невеликий об'єм приблизно 10 мл (його, можливо, доведеться збільшити при одночасному прийомі кількох таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині) (72). Термін придатності становить прибл. 24 місяці. Крім того, ВООЗ попередньо схвалила таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, ізоніазиду 100 мг з приємним фруктовим смаком. ФК 300 мг ізоніазиду та 300 мг рифапентину також представлений виробниками дженериків, а доступ до дитячих препаратів забезпечує консорціум IMPRAACT4TB, що фінансується Unitaaid (74). Група «Дієве лікування» проводить кампанію доступу до схем на основі рифапентину через кампанію 1/4/6x24 (75).

**Комбінація ізоніазид + ко-тримоксазол + піридоксин:** Ця комбінація представлена за зниженою ціною через Глобальний лікарський фонд Партнерства «Зупинимо туберкульоз» та Об'єднаний механізм закупівель Глобального фонду. Цю комбінацію таблеток можна розглядати як альтернативу для ЛЖВІЛ, коли коротші схеми на основі рифампіцину недоступні або відбувається взаємодія лікарських засобів. Це таблетки з однією рисою, що не підходять для дітей віком до 5 років.

**Левофлоксацин** представлений у вигляді таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, 100 мг з рисою, що підходять для дітей, та твердих лікарських форм 250 мг, 500 мг або 750 мг. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, наразі є дорожчими, ніж тверді лікарські форми.

## 5.2.2 Роль піридоксину та його доступність

Піридоксин (вітамін В6) в раціоні перетворюється на коферменти, які відіграють важливу роль у метаболізмі білка, вуглеводів, жирних кислот та ряду інших речовин, включаючи біогенні аміни. Ізоніазид гальмує дію піридоксину в цих метаболічних функціях (76) та пов'язаний з нейротоксичністю та периферичною нейропатією.

До груп ризику периферичної нейропатії, спричиненої ізоніазидом, відносяться люди з недоїданням, хронічною алкогольною залежністю, ВІЛ-інфекцією, нирковою недостатністю та цукровим діабетом, а також вагітні жінки та жінки, які годують грудьми, та немовлята, яких матері годують виключно грудьми, які приймають ізоніазид. Найпершим симптомом нейротоксичності, спричиненої ізоніазидом, як правило, є парестезія, за якою слідує гострий біль та відчуття

печіння в стопах, а потім в руках (симетричне оніміння та поколювання). Якщо їх не лікувати, симптоми погіршуються і викликають дистрес. Ці симптоми легко розпізнаються та, як правило, оборотні після відміни ізоніазиду та початку терапії піридоксином.

Частота периферичної нейропатії тісно корелює з дозою застосовуваного ізоніазиду. Дослідження 1950-х років (77-80) повідомляють, що хоча у > 40 % осіб, що отримували високу дозу ізоніазиду (16-24 мг/кг/добу), розвинулись ознаки та симптоми периферичної нейропатії, лише у 2 % з тих, хто отримував стандартну дозу 4-6 мг/кг/добу, розвинулася нейропатія. Однак спостерігалось, що частота нейропатії була вищою при стандартній дозі ізоніазиду у пацієнтів із недоїданням (до 20 %) (78) та серед осіб з повільним типом ацетилювання ізоніазиду, та становила 20 %. (див. також розділ 5.2). Ознаки токсичності, як правило, виникають пізніше у тих, хто отримує стандартні дози ізоніазиду.

Для профілактики або лікування нейротоксичності, пов'язаної з ізоніазидом, може знадобитись додавання піридоксину. Незважаючи на те, що стандартна доза ізоніазиду застосовується в рамках ПЛІ, тижнева доза ізоніазиду в рамках схеми ЗНР є вищою. Звичайне додавання піридоксину здоровим людям зі стандартною дозою ізоніазиду, як правило, не потрібне (77). Адекватний раціон людини з 1-2 мг сполук вітаміну В6 щодня може захистити від токсичності ізоніазиду. Хорошими джерелами вітаміну В6 є морква, шпинат, горох, картопля, молоко, сир, яйця, риба, м'ясо та збагачене борошно. Одночасне застосування піридоксину з ізоніазидом захищає осіб групи ризику від розвитку периферичної нейропатії; рекомендована доза становить 10-25 мг/добу. При діагностованій периферичній нейропатії, спричиненій ізоніазидом, слід призначати піридоксин у вищій дозі 50-75 мг/добу та навіть до 100-200 мг/добу (79). Важливо підтримувати додавання піридоксину в потрібній дозі, оскільки більш високі дози можуть перешкоджати антибактеріальній активності ізоніазиду. Крім того, повідомлялося, що надмірно високі дози піридоксину ( $\geq 2000$  мг/добу) або більше викликають токсичність, включаючи периферичну нейропатію (80-84).

Наразі лікарська форма піридоксину, доступна у Механізмі закупівель Глобального фонду, та у переліку препаратів Глобального лікарського фонду – це таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 10 мг, таблетки, не вкриті плівковою оболонкою, 50 мг та таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг (61). Обидві лікарські форми в основному підходять для терапевтичного використання і важко ділити дозу, рекомендовану для профілактичної добавки. Національні програми можуть розглянути питання про місцеву закупівлю високоякісного піридоксину з нижчою дозою (10-25 мг) для застосування серед осіб з високим ризиком, або ж придбати комплекс вітаміну В. Для людей, які живуть з ВІЛ, можна розглянути застосування комбінації ізоніазид + В6 + ко-тримоксазол. Тим не менш, програми повинні закуповувати вищі дози піридоксину для лікування периферичної нейропатії. Важливо, щоб програми не відкладали початок ПЛТ, якщо піридоксин важко закупити.

## 5.3 Надання ПЛТ для окремих популяцій

### 5.3.1 Вагітність та післяпологовий період

Вагітність підвищує ризик прогресування від туберкульозної інфекції до захворювання на ТБ та ризик несприятливих наслідків для матері та плоду у разі захворювання на ТБ. Жінки, що живуть з ВІЛ, мають вищий ризик захворювання на ТБ в період вагітності та після пологів, що може мати серйозні наслідки як для матері, так і для немовляти (85,86). Таким чином, вагітність не повинна позбавляти жінок права на ПЛТ, якщо вони відповідають критеріям прийнятності, незалежно від їхнього ВІЛ-статусу. Ізоніазид та рифампіцин, лікарські засоби, що є поширеними при профілактичному лікуванні, вважаються безпечними в період вагітності (класифікується як категорія С Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США) (87,88).

Профілактичне лікування із застосуванням ізоніазиду та/або рифампіцину може бути безпечним для годуючих жінок (89). Одне дослідження продемонструвало підвищений ризик несприятливих наслідків при вагітності під час ПЛІ (69); однак інші дослідження не продемонстрували зв'язку між ПЛІ та внутрішньоутробною або неонатальною смертю, недоношеністю, низькою вагою при народженні або вродженими вадами. Аналогічно, не зафіксовано жодних статистично значущих ризиків гепатотоксичності для матері, подій 3 або 4 ступеня чи смерті. Дослідження, опубліковане у 2023 році, продемонструвало відсутність різниці в інфікуванні немовлят ТБ від ВІЛ-інфікованих матерів, які отримували ПЛІ у період вагітності або після пологів (90). Тому

систематично відкладати ПЛТ на післяпологовий період не потрібно. За наявності показань ПЛІ необхідно розпочинати з належною обережністю до та після пологів. Потрійна комбінація ізоніазид + ко-тримоксазол + В6 може застосовуватись для ПЛТ у вагітних і жінок, які живуть з ВІЛ та годують грудьми. Рифампіцин, як правило, вважається безпечним в період вагітності, і коригування дози не потрібне, хоча немає даних щодо безпеки або ефективності для вагітних та жінок після пологів при схемі 4R в рамках ПЛТ (91).

Спостерігалось мало даних щодо ефективності та безпеки рифапентину в період вагітності. Таким чином, програмне застосування схем 1НР та 3НР в період вагітності є обмеженим до отримання більшої кількості даних. Одне клінічне дослідження (WHIP3TB) результатів у жінок, які розпочали схему 3НР та завагітніли, продемонструвало подібну частоту спонтанних абортів та несприятливих наслідків вагітності (якщо аналізувати як сукупний результат) у групах, які отримували та не отримували лікування (92). Дослідження фармакокінетики та безпеки схеми 3НР у вагітних жінок продемонструвало, що для досягнення терапевтичних рівнів в період вагітності не потрібне коригування дози. Незважаючи на те, що кліренс рифапентину був вищим серед ВІЛ-інфікованих жінок, їхній стан вважався достатнім для профілактики ТБ (93).

Необхідно оцінити ризики та переваги ПЛТ з використанням Lfx в період вагітності, а вагітним жінкам необхідно дозволити зробити усвідомлений вибір щодо прийому або відкладання ПЛТ до кінця вагітності. Надані рекомендації необхідно адаптувати до обставин (наприклад, застосування в першому триместрі або пізніше). МР/Риф-ТБ в період вагітності є серйозним захворюванням, а деякі лікарські засоби для лікування МР-ТБ можуть бути токсичними для плоду. Спостереження в ході досліджень на тваринах, які отримували Lfx, обмежили його застосування в період вагітності; однак один мета-аналіз обсерваційних досліджень 2800 вагітних жінок, які отримували фторхінолони за будь-якими показаннями (наприклад, інфекція сечових шляхів), не виявив відмінностей у частоті вроджених вад, спонтанних абортів або передчасних пологів порівняно з вагітними жінками, які не отримували лікування (94). Концентрація Lfx у грудному молоці значно нижча, ніж доза для немовлят, та не очікується небажаних явищ у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні (95); тому застосування Lfx не слід припиняти під час грудного вигодовування. Хоча вплив фторхінолонів на кістки та хрящі у тварин не спостерігався у людей, дані та час спостереження за немовлятами обмежені. Нещодавні повідомлення висвітили проблеми безпеки, пов'язані з тривалим застосуванням фторхінолонів в організмі людини (96–98).

Рутинна печінкова проба не показана при ПЛТ в період вагітності, якщо немає інших небезпек. Додатковий піридоксин (вітамін В6) слід регулярно давати всім вагітним та годуючим жінкам, які отримують ПЛТ на основі ізоніазиду. Піридоксин (вітамін В6) слід давати немовлятам, які отримують ізоніазид, або годуючим матерям, які приймають ізоніазид.

### 5.3.2 Немовлята, народжені від матерів із захворюванням на ТБ

- Оцінити новонародженого. Якщо стан новонародженого поганий, його необхідно привести до спеціаліста або педіатра. Важливо впевнитись, що мати отримала ефективне лікування ТБ та у неї більше немає інфекції. Впевнитись, що в дитячій кімнаті були вжиті заходи боротьби з інфекцією, особливо якщо дитина перебуває в стаціонарі для недоношених.
- Якщо новонароджений здоровий (відсутність будь-яких ознак або симптомів ТБ), надати ПЛТ та відкласти вакцинацію БЦЖ до завершення ПЛТ. Вводити піридоксин 5-10 мг/добу. Виключення захворювання на ТБ є особливо важливим для немовлят, які недоїдають до початку ПЛТ.
- Немовлята, народжені ВІЛ-позитивними матерями, які приймають невірапін, також повинні отримувати ПЛІ. ПЛТ на основі рифампіцину не можна призначати при профілактиці невірапіном, оскільки рифампіцин та рифапентин знижують рівень невірапіну та можуть підвищити ризик передачі ВІЛ від матері до дитини (99).
- В кінці ПЛТ провести ШТТ або IGRA. Якщо тест на виявлення туберкульозної інфекції дасть негативний результат або він відсутній, надати БЦЖ (якщо немовля є ВІЛ-позитивним).
- Якщо мати приймає протитуберкульозні препарати, вона може спокійно продовжувати годувати груддю. Мати та немовля повинні залишатися разом, а немовля може перебувати на грудному вигодовуванні, перебуваючи на ПЛТ. Немовлята, що отримують молоко від матері, що проходить ПЛТ, повинні отримувати піридоксин протягом тривалості лікування матері.



### 5.3.3 Жінки, що отримують оральні або гормональні контрацептиви

Рифампіцин та рифапентин взаємодіють із оральними та гормональними контрацептивами з потенційним ризиком зниження ефективності контрацепції. Жінки, які отримують оральні контрацептиви під час прийому рифампіцину або рифапентину, повинні:

- змінити засоби оральної контрацепції та використовувати альтернативу (наприклад, депо-медроксипрогестерону ацетат (ДМПА) кожні вісім тижнів (100) або високу дозу естрогену (50 мкг)) після консультації з лікарем; або
- використовувати іншу форму контрацепції, бар'єрний метод контрацепції або внутрішньоматкову спіраль.

У жінок, які мають протизаплідні імпланти, інтервал заміни імплантів, можливо, доведеться скоротити з 12 до 8 тижнів (100).

### 5.3.4 Хворі на гепатит або захворювання печінки

Ізоніазид, рифампіцин та рифапентин пов'язані з порушенням функції печінки. ПЛТ слід починати з обережністю серед осіб, у яких вихідні рівні трансамінази в печінці утричі вище верхньої межі норми. ПЛТ не слід призначати особам із кінцевою стадією захворювання печінки. Однак ПЛТ добре переноситься серед осіб з хронічним гепатитом В або гепатитом С (101,102). У хворих на гострий гепатит, спричинений інфекцією або іншою причиною, ПЛТ слід відкласти до покращення стану. Рифампіцин та рифапентин можуть знизити концентрацію АРВ-препаратів прямої дії для лікування інфекції гепатиту С, до субтерапевтичних доз, тому супутнє застосування не рекомендується (103,104). Особи із ВГС повинні проконсультуватися з лікарями та розпочати ПЛТ на основі рифаміцину до або після завершення лікування ВГС.

### 5.3.5 Хворі на ниркову недостатність

Ізоніазид, рифампіцин та рифапентин виводяться з жовчю, тому їх можна призначати хворим на ниркову недостатність у стандартних дозах. Пацієнти з гострою нирковою недостатністю повинні отримувати ізоніазид з піридоксином для запобігання периферичної нейропатії.

### 5.3.6 Люди, які живуть з ВІЛ

Головною проблемою ПЛТ із схемами на основі рифаміцину для людей, які живуть з ВІЛ, є взаємодія між рифаміцином та антиретровірусними препаратами (105). Коригування дози не потрібно, якщо рифапентин або рифампіцин застосовується разом з ефавірензом. Дозу долутегравіру необхідно збільшити до 50 мг двічі на добу при супутньому застосуванні з рифампіцином; при застосуванні рифапентину коригування дози не потрібно. Рифампіцин або схеми ПЛТ на основі рифапентину не слід одночасно застосовувати з інгібіторами протеази або невірапіном (для отримання детальної інформації див. розділ 6.3).

### 5.3.7 Особи, що вживають наркотичні засоби

Поширеність туберкульозної інфекції та захворюваність на ТБ є вищими серед осіб, що вживають наркотичні засоби (106). ПЛТ безпечно серед цих осіб, хоча важливий ретельний моніторинг токсичності печінки. Систематичного дослідження рифапентину у осіб, що вживають наркотичні засоби (ОВНЗ), не проводилось; однак рифампіцин знижує вплив опіоїдної замісної терапії (ОЗТ), такої як метадон та бупренорфін (107). У деяких людей це призводить до виведення опіату. З цієї причини особам, які отримують схему ЗНР, ЗНР або 4R з ОЗТ, слід ретельно стежити за ознаками виведення опіату та іншими небажаними явищами. Підвищення дози метадону або бупренорфіну при прийомі рифаміцинів може знизити ризик відміни. Вживання наркотичних засобів ніколи не слід сприймати як повне обґрунтування відмови при ПЛТ. Відповідальність за проактивне управління взаємодією лікарських засобів для безпеки ОВНЗ несуть постачальники медичних послуг (108).

### 5.3.8 ТБ серед людей похилого віку

У багатьох країнах відбуваються демографічні зміни, коли середня тривалість життя збільшується, а кількість та частка людей похилого віку у популяції зростає (109). ТБ залишається однією з головних інфекційних причин захворювань та смерті серед людей похилого віку. Вік при бл. 12 % усіх зареєстрованих хворих на ТБ в усьому світі наразі старше 64 років, хоча в деяких країнах ця частка значно вища (наприклад, 30 % у Китаї, 70 % у Японії). У країнах з меншим тягарем ТБ та обмеженою передачею у громаді епідемія ТБ спричинена реактивацією ТБ у людей похилого віку, коли їхній імунітет слабшає; однак реактивація ТБ у людей похилого віку також є актуальною у країнах з великим тягарем ТБ та сприяє постійній передачі інфекції у громаді.

ВООЗ рекомендує скринінг, тестування на виявлення туберкульозної інфекції та надання ПЛТ особам, що контактували з хворими на ТБ, незалежно від віку, а також людям із клінічними захворюваннями, спричиненими пригніченням імунітету. Ці рекомендації також стосуються людей похилого віку. Національні програми повинні: сприяти отриманню локальних даних щодо прогалин у профілактиці для людей похилого віку; інвестувати в розширення доступу до тестування на виявлення туберкульозної інфекції та до коротшого ПЛТ на основі рифаміцину; надати вказівки щодо ризиків та переваг перед початком ПЛТ у людей похилого віку; та відстежувати небажані явища у осіб, які отримують ПЛТ. Рутинний скринінг на ТБ та догляд за людьми, які живуть у будинках пристарілих, забезпечення інфраструктури та послуг, що підходять для людей похилого віку, обізнаність про атипові ознаки ТБ, інтеграція послуг з питань ТБ та неінфекційних захворювань, а також пацієнтоорієнтовані підходи до підтримки лікування можуть покращити доступ до ПЛТ та покращити лікування ТБ серед людей похилого віку.

## 5.4 Тривалість захисту

Тривалість захисту від ТБ є функцією ефективності схеми ПЛТ для стерилізації туберкульозної інфекції та ризику реінфекції після лікування. Туберкульозна інфекція, що не лікується належним чином через менш потужну схему або погану прихильність до лікування, може призвести до реактивації туберкульозної інфекції, що призводить до захворювання на ТБ.

ЛЖВІЛ мають високий ризик реактивації туберкульозної інфекції, а також прогресування до захворювання на ТБ при інфікуванні. Дослідження, проведені до АРТ, виявили підвищення ризику ТБ після курсу ПЛТ у країнах з великим тягарем ТБ, у той час як більш тривалий захист спостерігався у країнах з низьким або середнім тягарем ТБ з точки зору зниження смертності та поширеності ТБ. Однак нещодавні дослідження, проведені в епоху широкомасштабного доступу до АРТ, припускають, що тривалість захисту, пропонованого ПЛТ навіть у країнах з великим тягарем ТБ, може бути такою, як і у країнах з низьким/середнім тягарем ТБ.

- У Кот-д'Івуарі, де у 2017 році показник захворюваності на ТБ становив 159 на 100 000 людей, шестимісячне ПЛІ мало сильний захисний ефект у зниженні смертності серед ВІЛ-інфікованих осіб, що розпочали АРТ, навіть коли кількість клітин CD4 була високою, а захисний ефект тривав до 6 років (21).
- У Бразилії (середня поширеність ТБ) ПЛІ значно знизило ризик ТБ серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів із позитивним результатом ШТТ. 6-місячний курс ізоніазиду знизив ризик ТБ на > 7 років. Однак у дослідженнях у країнах з великим тягарем ТБ в Африці поширеність ТБ зросла одразу після ПЛІ (110,111).
- Нещодавні дослідження в Індонезії та М'янмі, що є країнами з великим тягарем ТБ, ще раз підтверджують велику тривалість захисту після 6 місяців ПЛІ серед людей, які живуть з ВІЛ. В Індонезії захист тривав більше 5 років (112). У М'янмі закінчення курсу ПЛІ значно знизило ризик захворювання на ТБ та смерті на цілих 8 років (113).
- У дослідженні BRIEF-ТБ (97 % учасників із країн з великим тягарем ТБ) захворюваність на ТБ після повного курсу ПЛТ із застосуванням схеми ізоніазиду та рифапентину протягом 1 місяця або ізоніазиду протягом 9 місяців залишалася стабільною протягом 3 років після дослідження. Майже всі ЛЖВІЛ у цьому дослідженні отримали АРТ (61). Серед побутових контактів хворих на ТБ, які отримували ПЛТ в епоху до ВІЛ, було показано, що ПЛІ має довготривалу користь навіть в умовах із дуже високими показниками захворювання на ТБ.
- Служби суспільної охорони здоров'я США спонсорували кілька досліджень для оцінки ефективності ПЛІ у 1960-х роках. Була досліджена велика група осіб з ризиком виникнення ТБ через нещодавній або давній контакт із хворим на ТБ легень

на Алясці (114). У 1958 році було зареєстровано 2 % хворих на ТБ від населення у цієї місцевості, а туберкулінове обстеження виявило середньорічний рівень захворюваності на ТБ 8 %. Ці рівні були одними з найвищих, навіть більше, ніж в умовах найбільшої передачі, таких як шахти в Південній Африці, які, за оцінками, в 2005 році склали 4,2 % (115). Учасники отримували ізоніазид у дозі 300 мг/добу або 5 мг/кг для дітей або плацебо протягом 1 року та за ними спостерігали активно протягом 2 років та пасивно протягом подальших 10 років. Дані подальшого спостереження 28 сіл та двох шкіл-інтернатів на Алясці, що розпочалося в 1958 році, показали, що захисний ефект ізоніазиду зберігався до 19 років (116). Розрахунок, що профілактична терапія від 6 до 9 місяців була оптимальною, був отриманий на основі даних спостереження в цьому дослідженні та дослідженні Міжнародного союзу проти туберкульозу та хвороб легень, що встановило, що прийом ізоніазиду протягом більше 9 місяців не підвищує ефективність (117,118).

- Систематичний огляд, опублікований у 1999 році (119), ще раз підтвердив ефективність ізоніазиду для запобігання розвитку захворювання на ТБ приблизно у 60 % осіб у різних групах ризику, включаючи сімейні контакти. На кожні 35 останніх побутових контактів із позитивним результатом ШТТ з ізоніазидом протягом 6 місяців був попереджений один випадок захворювання на ТБ протягом подальших 5 років.
- Дослідження, проведене у 2021 році (120), чітко продемонструвало, що ПЛТ було більш ефективним при включенні схеми ЗНР, а не 6Н, а тривалість захисту, що забезпечував один курс ЗНР, була такою самою, як і з ізоніазидом.

## 5.5 Повторення або повторний початок ПЛТ

Відсутні докази користі повторних курсів ПЛТ, та ВООЗ спеціально не рекомендує повторний курс ПЛТ. Рандомізоване прагматичне дослідження (WHIP3TB) серед ЛЖВІЛ, що отримували АРТ в Ефіопії, Мозамбіку та Південній Африці, завершене наприкінці 2019 року, порівняло ефективність схеми ЗНР, отриманого один раз (N = 1802) або двічі (N = 1808) протягом 14 місяців та одного курсу 6Н (N = 404) (120). Лікування краще було завершити з ЗНР, ніж 6Н. Спостереження протягом 24 місяців після рандомізації показало схожі показники захворюваності на ТБ, частоту захворюваності на рифампіцин-резистентний ТБ та смертність між учасниками, що отримували схему ЗНР один чи два рази, що дозволяє припустити, що ЗНР у ЛЖВІЛ, що отримують АРТ в умовах значної передачі ТБ, забезпечує захист. Додатковий курс ЗНР, що призначається приблизно через 1 рік після першого курсу, не мав додаткової користі в профілактиці ТБ серед людей, які отримують АРТ, що свідчить про те, що один курс ЗНР має тривалий захист. Більш тривале подальше спостереження в рамках цього дослідження буде важливим.

Однак необхідно розглянути можливість повторного курсу ПЛТ для людей, які раніше пройшли курс ПЛТ, але згодом стали побутовими контактами або тісно контактували з хворим на ТБ. Оскільки результати наявних тестів (ШТТ, ШТА та IGRA) не перетворюються на негативні після повного курсу ПЛТ, тести не можна використовувати для визначення придатності до повторного курсу, якщо відбудеться новий вплив чи реінфекція. Ретельна оцінка інтенсивності впливу та співвідношення користь/ризик повинні впливати на рішення про введення повторного курсу ПЛТ. ПЛТ також слід розглянути для людей, які живуть з ВІЛ, які раніше отримували лікування ТБ, особливо немовлят та дітей. Ризик рецидиву може визначатись ступенем початкового захворювання на ТБ та ефективністю попереднього лікування ТБ, що суттєво знижується при АРТ.

Повторний початок ПЛТ може знадобитися, якщо відбулося значне переривання в лікуванні. У розділі 7 надані порогові показники для визначення того, чи варто продовжувати лікування після перерви, та яким чином, в основному на основі критеріїв, що використовуються під час досліджень різних схем. Відсутні надійні дані про перерву у схемах.

## 5.6 Чи викликає ПЛТ медикаментозну резистентність?

Загальне занепокоєння щодо активного застосування ПЛТ полягає в тому, що він може поширювати медикаментозну резистентність. Незважаючи на безліч доказів того, що субоптимальне лікування ТБ сприяє виникненню лікарсько-стійких штамів ТБ, відсутні переконливі дані щодо зв'язку з ПЛТ. У ряді досліджень не вдалось виявити доказів значного зв'язку між медикаментозною резистентністю до ТБ та активним застосуванням

ізоніазиду або рифаміцину при ПЛТ (121,122). Такі занепокоєння фактично позбавили незліченну кількість популяції користі від втручання, що може врятувати життя.

Підвищення медикаментозної резистентності малоймовірне, якщо програми дотримуються належної практики ПЛТ, а саме, що ПЛТ застосовується особами без захворювання на ТБ, дотримується відповідна доза, а лікування проходить за показаннями. Особи з туберкульозною інфекцією мають в своєму організмі невелику кількість бактерій, що повільно розмножуються, а отже, існує низький ризик того, що ПЛТ відбере лікарсько-стійкі штами (121). Можна припустити, що ПЛТ фактично знижує загальний тягар захворювання на ТБ та зменшує кількість людей, серед яких можуть з'являтися та поширюватись лікарсько-стійкі штами.

Захворювання на ТБ слід виключити, використовуючи наявні інструменти до початку ПЛТ, та регулярно проводячи подальші спостереження, щоб забезпечити прихильність до ПЛТ та своєчасне виявлення симптомів ТБ під час лікування. Тестуванню медикаментозної чутливості необхідно віддавати перевагу серед осіб, у яких під час або після ПЛТ розвивається мікробіологічно підтверджений ТБ.

### 5.6.1 Резистентність до ізоніазиду після ПЛІ

У систематичному огляді 13 досліджень, опублікованих у період з 1951 по 2006 рік, в які було включено 18 095 осіб, які отримували ПЛІ, та 17 985 контролів, не було припущень щодо підвищення ризику розвитку ізоніазид-резистентного ТБ після ПЛІ (121). Результати були подібними при стратифікації ВІЛ. Крім того, у групі дослідження Тибели з Південної Африки, частка епізодів ТБ з медикаментозною резистентністю серед пацієнтів, які отримували ПЛІ, суттєво не відрізнялася від показників у групах порівняння (122).

### 5.6.2 Резистентність до рифаміцину після ПЛІ

У результаті аналізу 6 РҚД схем на основі рифаміцину для ПЛТ та активного контролю або плацебо, показано, що випадки резистентності до рифампіцину становили 0,09 % у 6808 осіб, які отримували ПЛТ на основі рифаміцину, та 0,01 % у 7415 осіб, які отримували альтернативні схеми (ВР = 3,45; 95 % ДІ 0,72; 16,56;  $P = 0,12$ ) (121). У трьох з цих досліджень, де застосовували ПЛТ на основі рифаміцину з перервами, було зареєстровано два випадки резистентності до рифампіцину серед 4673 осіб у схемі на основі рифаміцину з перервами, порівняно з одним випадком резистентності до рифампіцину серед 4427 осіб із контрольних схем (ВР = 3,89; 95 % ДІ 0,44; 34,56;  $P = 0,22$ ). У плацебо-контрольованих дослідженнях не було зафіксовано випадків резистентності до рифампіцину серед учасників, які отримували схеми на основі рифаміцину, тоді як кілька випадків резистентності до рифампіцину зустрічались у осіб, що отримували плацебо (ВР = 0,20; 95 % ДІ 0,02; 1,66) (122).

### 5.6.3 Резистентність до левофлоксацину після ПЛТ

Мікробіологічні субдослідження, проведені в рамках досліджень V-QUIN та ТВ CHAMP, не мали переконливих доказів появи додаткової резистентності до фторхінолонів у штамів ТБ на момент аналізу наприкінці 2023 року (Додаток 5 (13)).

## 5.7 Введення та поширення ПЛТ

У цьому розділі пропонується поетапний підхід до введення та розширення ПЛТ у країнах. У [Додатку 3](#) надається додаткова інформація про координаційні механізми ПУПЛТ. У [вставці 5](#) наведено приклад з Бразилії, де медсестри відповідали за введення ПЛТ через розширення навичок, а у [вставці 6](#) проілюстровані заходи, вжиті в рамках національних програм у країнах з великим тягарем ТБ, у яких повідомили про значне збільшення частоти коротшого ПЛТ на основі рифаміцину.

### 5.7.1 Міркування щодо програмного впровадження ПЛТ

- Визначити ролі, відповідальність для кадрів фахівців у сфері охорони здоров'я, які призначають ПЛТ. Досвідчені лікарі, медсестри та фахівці у сфері охорони здоров'я першої лінії можуть оцінити та розпочати ПЛТ, коли захворювання на ТБ виключено згідно з національним протоколом. Медсестер та фахівців у сфері охорони здоров'я першої лінії

також можна навчити контролювати ПЛТ та приймати рішення щодо доцільності початку, призупинення, зміни або повторного початку ПЛТ. Сюди входить управління небажаними явищами та перервами у лікуванні. У більшості випадків немає необхідності звертатися до лікаря або фахівця для прийняття таких рішень; однак необхідно передбачити можливість звернення за підтримкою, за необхідності.

- Визначте рівні системи охорони здоров'я, при яких може бути розпочато ПЛТ та де можна повторно отримати лікарські засоби.
- Розробити СОП для початку ПЛТ та здійснити такі дії:
  - контролювати потік людей, яким призначається ПЛТ, між медичними закладами та пунктами надання медичної допомоги в установах;
  - з'ясувати ролі та обов'язки фахівців у сфері охорони здоров'я, медперсоналу громади та ключових зацікавлених сторін (таких як служби догляду за недоїданням, в'язниці, виправні установи, табори для біженців, гірничі громади) в оцінці придатності та початку ПЛТ;
  - надати підтримку щодо прихильності до ПЛТ;
  - управляти перервами у ПЛТ; та
  - виявляти, фіксувати та управляти небажаними явищами.
- Створювати послуги з питань ПЛТ у всіх відповідних пунктах надання послуг (таких як протитуберкульозна установа, АРТ-центри, центр охорони здоров'я матері та дитини, громадський оздоровчий центр).
- Децентралізувати ПЛТ до медичних закладів, що починають та продовжують лікування ТБ, до АРТ-центрів або закладу за місцем проживання пацієнта, щоб мінімізувати пересування для отримання ПЛТ.
- Користуватись існуючими послугами з питань ТБ, ВІЛ та загальними медичними послугами для надання будь-якої спеціалізованої допомоги, необхідної людям, які отримують ПЛТ, наприклад, лікування тяжких або серйозних небажаних явищ, взаємодії лікарських засобів, вагітності та інших особливих ситуацій.
- Оцінити кваліфікацію та наявність фахівців у сфері охорони здоров'я, а також оцінити додаткові вимоги для загальнонаціонального поширення послуг з питань ПЛТ.
- Оцінити наявність та кваліфікацію медперсоналу громади та інших мереж. Колишні хворі на ТБ можуть зробити свій внесок у надання послуг з питань ПЛТ та підтримати окремих осіб та сім'ї на початку ПЛТ.
- Посилити потенціал шляхом початкового навчання, інформування та наставництва:
  - терапевтів, медсестр та інших фахівців у сфері охорони здоров'я під час збору анамнезу, скринінгу на симптоми, оцінки придатності до ПЛТ, направлення на обстеження, проведення тестів на виявлення туберкульозної інфекції та початку ПЛТ; та
  - медперсоналу громади в галузі надання ПЛТ та подальшого спостереження.
- Спланувати поетапне введення/виведення препаратів ПЛТ (з точки зору закупівель), коли національна програма переходить на коротші схеми ПЛТ. Це важливо під час впровадження нової схеми.
- Переглянути та зміцнити механізм кількісного визначення, впорядкування та безперебійного постачання препаратів ПЛТ, піридоксину та інших товарів.
- Розглянути конкретні питання щодо ПЛТ для дітей, наприклад:
  - координація ПЛТ з членами сім'ї, у т.ч. батьками, бабусями та дідусями, та акцент на пункти надання послуг, де діти отримують допомогу, такі як служби охорони здоров'я матері та дитини та центри з лікування ТБ та ВІЛ;
  - посилення потенціалу щодо контролю блювоти при медикаментозній терапії та показань до повторного прийому препаратів; та
  - надання інформації про їжу, щоб замаскувати смак препарату.
- Посилити систематичну реєстрацію та звітування, включаючи інформацію із індивідуальної реєстраційної карти, або фіксувати дані на електронних платформах. Змінні даних повинні бути інтегровані в HMIS для МіО ефективності.

### **Вставка 5. Медсестри відіграють важливу роль у програмному застосуванні ПЛТ у Бразилії**

У Бразилії медсестри відповідають за безліч заходів у сфері охорони здоров'я в рамках первинної медико-санітарної допомоги, включаючи впровадження стратегій покращення профілактики та лікування ТБ. Медсестри також відіграють важливу роль у виявленні хворих на ТБ та наданні ПЛТ. Важливим етапом у визначенні ролі медсестер у ПУПЛТ стала публікація протоколу Міністерства охорони здоров'я у 2011 році, що сприяв визначенню ролі медсестер у профілактиці та лікуванні ТБ, у т.ч. з локальними протоколами медичних закладів щодо ПЛТ, навчання та моніторингу. Міністерство охорони здоров'я активно співпрацювало з Федеральною радою медсестер Бразилії та видало постанову, згідно з якою медсестрам було доручено проводити консультації, діагностику та лікування ТБ, а також починати ШТТ. У 2023 році Рада випустила нову постанову, що дозволяє медсестрам починати IGRA та ШТТ на всіх рівнях допомоги (124). Це дало медсестрам незалежність у ПУПЛТ. Міністерство охорони здоров'я та Рада також розробили інструкції для тлумачення результатів IGRA (125) та алгоритми скринінгу на ТБ та призначення ПЛТ.

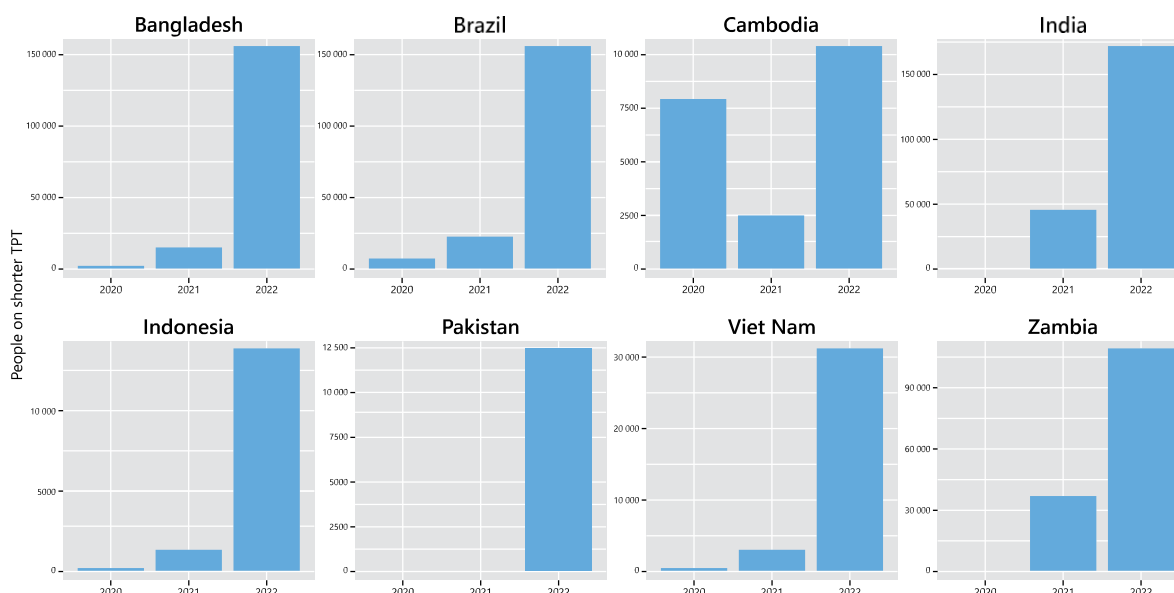
У 2017 році Бразилія розробила національний план щодо боротьби з ТБ відповідно до Стратегії подолання туберкульозу ВООЗ, що передбачав посилення скринінгу на ТБ, діагностики, ПЛТ та контролю туберкульозної інфекції. Його було оновлено з метою охоплення періоду 2021-2025 років. Медсестри займають центральне місце в цьому плані для розробки робочих планів на державному та муніципальному рівнях, сприяючи впровадженню програми та МіО в рамках каскаду допомоги при ТБ. У 2018 році Бразилія випустила протокол для цифрової ситуаційної системи сповіщення людей, які отримують ПЛТ, що дозволяє медсестрам повідомляти та відстежувати прогрес у досягненні ключових показників ефективності.

Організація державної політики щодо протидії ТБ в рамках Єдиної системи охорони здоров'я Бразилії та включення державних служб, шкіл та професійних установ до категорії медсестер є основою для інтеграції заходів з ПУПЛТ у діяльність медсестер.

**Вставка 6. Заходи, вжиті у країнах з великим тягарем ТБ для нещодавнього поширення коротшого ПЛТ для контактів хворих на ТБ**

У кількох країнах нещодавно були впроваджені коротші схеми ПЛТ (рис. 7). Робота у 8 країнах описана нижче.

**Рис. 7. Особи, які отримували коротші схеми ПЛТ на основі рифаміцину, обрані країни з великим тягарем ТБ, 2020–2022 рр.**



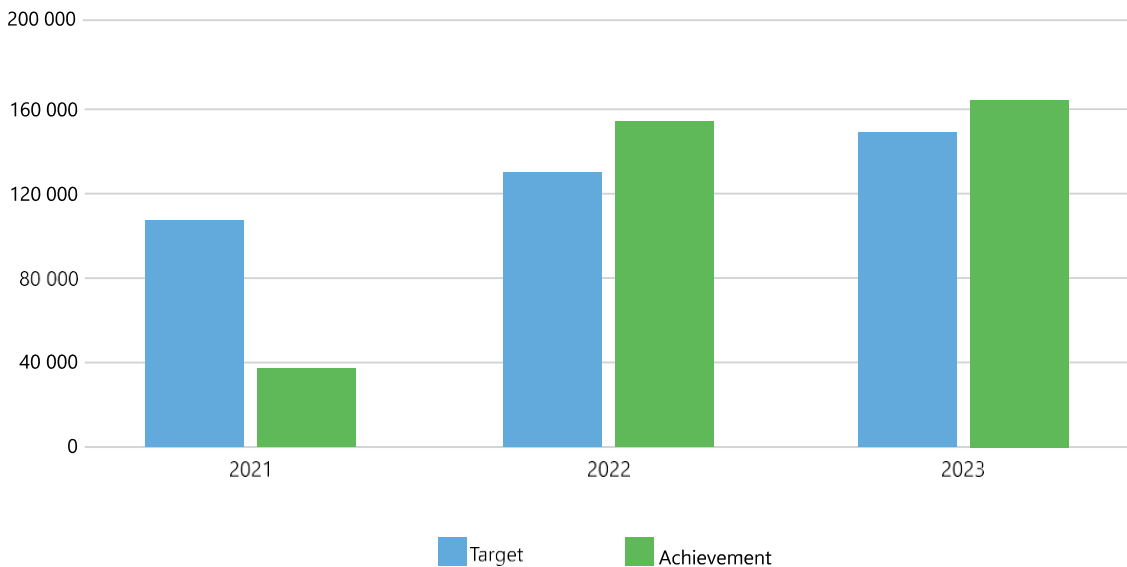
ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу.

Джерело: Національні дані, надані ВООЗ (станом на 8 травня 2024 р.)

**Бангладеш:** Інновації щодо поширення коротшого ПЛТ у Бангладеші (рис. 8) включають:

- дослідження доцільності програмного застосування коротшої схеми ЗНР у 2021 році серед 10 000 контактів хворих на ТБ, що продемонструвало високий рівень прийнятності, низьку кількість небажаних явищ та завершення лікування на > 95 %. Подібне дослідження було проведено для схеми ЗНР у 2021 році в одному регіоні. Результати цих досліджень дозволили Міністерству охорони здоров'я поширити схеми ЗНР та ЗНР у 2022 році;
- створення Міністерством охорони здоров'я кола терапевтів як інструкторів для фахівців у сфері охорони здоров'я та громадських волонтерів для ПЛТ;
- велика мережа медико-санітарних працівників за підтримки Міністерства охорони здоров'я та НУО, які були систематично залучені у дослідженні контактів та початку ПЛТ;
- доручення Міністерства охорони здоров'я забезпечувати медперсонал громади лікарськими засобами для швидкого початку та підтримки ПЛТ; та
- систематична організація семінарів Міністерством охорони здоров'я для ознайомлення фахівців у сфері охорони здоров'я на місцевому та районному рівнях та підвищення обізнаності та прийнятності ПЛТ.

**Рис. 8. Включення до ПЛТ за підтримки грантів Глобального фонду, Бангладеш, 2021-2023 рр.**



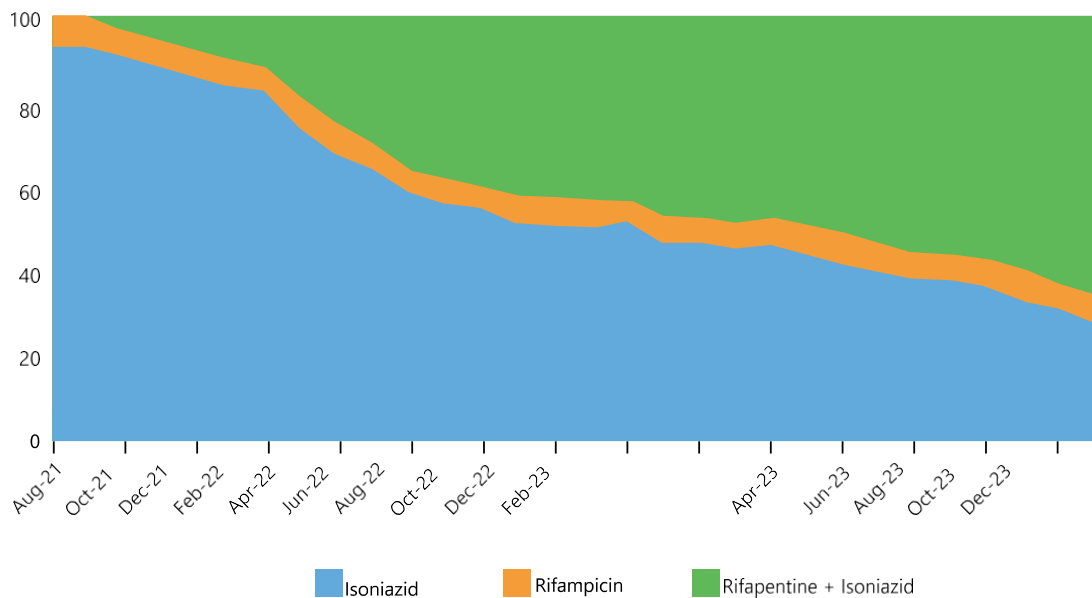
**Бразилія:** Схема ЗНР поступово замінює схему 6Н для контактів хворих на ТБ у Бразилії (рис. 9) завдяки таким заходам:

- цифрова ситуаційна система моніторингу для сповіщення осіб, які починають ПЛТ, створена в 2018 році НПТ та поступово розширюється по всій країні;
- щомісячне цифрове звітування даних для аналізу каскаду допомоги, охоплення ПЛТ та виявлення прогалин у впровадженні; та
- інструкції для фахівців у сфері охорони здоров'я та менеджерів, розроблені НПТ, організовані вебінари та семінари щодо клінічного ведення туберкульозної інфекції та навчання застосуванню та зчитуванню шкірних тестів.

НПТ розширила доступ до IGRA, зробивши їх доступними у мережах лабораторій, а також розширила популяції, придатні до тестування IGRA, включивши осіб з ослабленим імунітетом, дітей віком від 2 до 10 років та людей, які живуть з ВІЛ.



**Рис. 9. Відсоток осіб, які розпочали ПЛТ за схемою, Бразилія, серпень 2021 р. – січень 2024 р.**



Джерело: Інформаційна система для сповіщення осіб, які отримують ПЛТ (Міністерство охорони здоров'я; Інформаційна система для ЛТБІ (SILT) (Секретаріат Міністерства охорони здоров'я штату Гояс); інформаційна система VigilantOS (Секретаріат Міністерства охорони здоров'я штату Санта-Катарина, Бразилія).

**Камбоджа:** Загальна кількість людей, які отримують коротші схеми (3HP та 3RH), суттєво зросла з 2020 року. Цьому сприяли такі дії:

- цілковите зобов'язання Міністерства охорони здоров'я та національних технічних партнерів поширити коротше ПЛТ;
- створена технічна робоча група для регулярного моніторингу та вчасного вживання заходів щодо подолання труднощів;
- систематичне створення попиту в громадах та медичних закладах та інвестиції для посилення дослідження контактів;
- систематичне розповсюдження національних керівництв та підвищення кваліфікації фахівців у сфері охорони здоров'я та персоналу НУО за підтримки партнерів; та
- безперерйна доступність до схем 3HP та 3RH за фінансової підтримки партнерів.

**Індія:** Індія прийняла схему 3HP для ПЛТ таким чином:

- Прем'єр-міністр оголосив про поширення коротшого ПЛТ по всій країні, що призвело до цілковитого політичного зобов'язання.
- Національна програма боротьби з ТБ (NTEP):
  - провела консультацію щодо включення 3HP до національних керівництв щодо ПЛТ (липень 2021 р.);
  - організувала національне онлайн- та офлайн-навчання для фахівців у сфері охорони здоров'я на усіх рівнях;
  - полегшила планування в районах;
  - мобілізувала прибл. 125 000 курсів 3HP для контактів хворих на ТБ від Представництва ВООЗ в Індії, Глобального фонду та Unitaid, а також забезпечила місцеві закупівлі в деяких штатах протягом 2021-2022 рр.; та
  - розробила модуль ПЛТ в національній ситуаційній онлайн-системі інформування про ТБ (Ni-kshay) для посилення моніторингу та оцінки.

- У серпні 2022 року відбувся національний семінар щодо обміну досвідом застосування схеми ЗНР у дослідженнях доцільності та програмному застосуванні. Проблеми, що обговорювались під час консультації, включали занепокоєння щодо прихильності до ПЛТ, побоювання щодо застосування ПЛТ з боку приватних лікарів та експертів медичного коледжу та повідомлення про побічні реакції на лікарські засоби. Для вирішення цих проблем було вжито такі заходи:
  - впровадження спеціалізованих «підкувальників», які отримували заохочення в розмірі 250 індійських рупій за завершений курс ПЛТ;
  - курси підвищення кваліфікації для приватних лікарів та консультації з факультетами медичних коледжів; та
  - розробка модуля побічних реакцій на платформі *Ni-kshay* для реєстрації та звітування про небажані явища.
- З січня 2022 року прибіл. 100 000 контактів хворих на ТБ розпочали схему ЗНР. У групі 2022 року (n = 14 310) повідомлялось про коефіцієнт завершення лікування 90 %, з 1 % випадків втрати зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження, 0,6 % випадків неефективності та 4 летальними випадками.
- На початку 2024 року в Індії національний бюджет було спрямовано на закупівлю прибіл. 5 мільйонів курсів ЗНР.



Фото Національні програми

**Індонезія:** ЗНР було представлено в рамках проєкту IMPAACT4TB,

боротьби з ТБ, Індія, що підтримує Unitaid, у 2021 році в Джакарті. Дії, що уможливили національне поширення

- зобов'язання уряду на високому рівні поширити ПЛТ та включити охоплення ПЛТ як один з 3 основних показників у національній програмі дій «Покласти край туберкульозу до 2030 року» та указ Президента про боротьбу з ТБ у 2021 році;
- поширення схеми ЗНР у 6 провінціях з великим тягарем ТБ у 2022 році та у всіх 34 провінціях у 2023 році. У 2023 році прибіл. 50 % з 35 649 побутових контактів отримали ЗНР в рамках ПЛТ;
- суттєво збільшено національний бюджет на навчання фахівців у сфері охорони здоров'я через дільничні медичні пункти;
- внутрішні закупівлі схеми ЗНР, у 2023 році було закуплено понад 910 000 курсів ЗНР;
- сприяння Міністерством охорони здоров'я внутрішньогалузевій співпраці між медичними закладами, лідерами громад та управлінням територіальної оборони для дослідження контактів, ПЛТ та моніторингу впровадження ПЛТ;
- сприяння Міністерством охорони здоров'я залученню професійних організацій, таких як організації пульмонологів та педіатрів, для сприяння навчанню в рамках ПЛТ; та
- регулярні щомісячні засідання з дільничними медичними пунктами із залученням усіх медичних закладів та організація інформаційних, освітніх та комунікаційних кампаній щодо ПЛТ.

**Пакистан:** Нижче наведено ключові фактори впровадження коротшого ПЛТ, у т.ч. ЗНР:

- ПУПЛТ є ключовим пріоритетом у Національному стратегічному плані (2024-2026 рр.);
- амбітні цілі ПЛТ (151 000 у 2024 році) Міністерства охорони здоров'я;
- семінар щодо досягнення консенсусу за участю всіх зацікавлених сторін та партнерів з реалізації, організований Міністерством охорони здоров'я; та
- перші національні керівництва та операційне керівництво, розроблені в результаті активних консультацій з виконавцями та партнерами.

**В'єтнам:** Нижче наведено ключові фактори впровадження схеми ЗНР:

- поєднання виявлення випадків активної форми туберкульозу та ПЛТ шляхом систематичного залучення контактів хворих на ТБ та впровадження «стратегії подвійної X-хромосоми» (РГ ОГК та Xpert MTB/Rif®);
- сприяння тестуванню на виявлення туберкульозної інфекції за допомогою ШТТ або QuantiFERON перед ПЛТ, за винятком контактів віком до 5 років та людей, які живуть з ВІЛ;

- інтеграція звітування про туберкульозну інфекцію та ПЛТ у національну HMIS;
- використання соціальних мереж для моніторингу ПЛТ фахівцями у сфері охорони здоров'я та візити дітей додому;
- оновлення та навчання новим вказівкам щодо скринінгу та ПЛТ для фахівців у сфері охорони здоров'я у громадах; та
- стратегія інформування та навчання ПЛТ, особливо для батьків дітей, за підтримки громадянського суспільства та місцевих органів влади.

**Замбія:** У 2022 році понад 100 000 осіб розпочали коротші схеми ПЛТ після:

- швидкого включення актуальних керівництв ВООЗ, у тому числі коротшого ПЛТ, у національні керівництва, що сприяло більшій прийнятності серед фахівців у сфері охорони здоров'я;
- включення ПЛТ до пакету комплексної медичної допомоги як ВІЛ-інфікованим, так і контактам хворих на ТБ;
- чітке навчання та план впровадження коротшого ПЛТ у плани НПТ;
- тісна співпраця між програмами боротьби з ТБ та ВІЛ та зацікавленими сторонами, включаючи громадянське суспільство та громади, для досягнення консенсусу; та
- тісна інтеграція щодо забезпечення безперебійних поставок продукції ПЛТ НПТ з Міністерством охорони здоров'я та національними та міжнародними організаціями.

## 5.7.2 Початок ПЛТ та вихідна оцінка ПЛТ

Після виключення захворювання на ТБ та прийняття рішення щодо ПЛТ необхідно провести вихідну оцінку, щоб визначити придатність пацієнта. Крім тестування на виявлення туберкульозної інфекції (за призначенням), вихідна оцінка включає анамнез, а також дослідження відповідно до національних керівництв.

- Анамнез: отримувати інформацію, що стосується початку та продовження ПЛТ, наприклад,
  - алергія або відома гіперчутливість до протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, рифампіцин, рифабутин або рифапентин);
  - ВІЛ-статус та схема АРТ;
  - вагітність або методи контролю народжуваності;
  - супутні захворювання: наявність супутніх захворювань (таких як недоїдання, діабет, вірусний гепатит) та застосовувані препарати;
  - контакти хворих на лікарсько-стійкий ТБ (тільки ізоніазид, рифампіцин або МР-ТБ); та
  - потенційні протипоказання до ПЛТ: активний гепатит (гострий або хронічний) або відоме підвищення рівня трансаміназ (що втричі перевищує верхню межу норми), регулярне і надмірне споживання алкоголю та симптоми периферичної нейропатії. Ці стани повинні вимагати детальних досліджень та клінічної оцінки для зважування шкоди та користі від ПЛТ та термінів початку ПЛТ, якщо користь переважає шкоду. Наявність в анамнезі лікування ТБ або поточної вагітності не слід розглядати як протипоказання для початку ПЛТ.
- Наявність в анамнезі медикаментозної терапії: зібрати анамнез щодо лікарських засобів, щоб обрати схему ПЛТ або визначити, чи слід змінювати лікування супутніх захворювань. Певні класи лікарських засобів – АРВ-препарати, опіоїди, антималярійні препарати – часто впливають на ПЛТ.
- Функціональна проба печінки (ФПП): Немає достатніх доказів для підтвердження обов'язкової або рутинної ФПП на вихідному рівні (126), або користь від ПЛТ без ФПП, швидше за все, перевищить шкоду, особливо при меншій гепатотоксичній схемі. Однак, за можливості, настійно рекомендується тестування базових показників для осіб, які мають фактори ризику – такі як наявність в анамнезі захворювання печінки, регулярного споживання алкоголю, хронічного захворювання печінки, ВІЛ-інфекції, віку  $\geq 35$  років та вагітності або післяпологового періоду (протягом 3 місяців). Особам, які мають аномальні базові результати ФПП, необхідна обґрунтована клінічна оцінка, щоб визначити, чи переважає користь ПЛТ ризик виникнення небажаних явищ. Цих осіб слід регулярно перевіряти при наступних візитах.

- Соціальна та фінансова ситуація особи та сім'ї повинні бути оцінені та визначена підтримка, необхідна для подолання перешкод для завершення ПЛТ.
- **Консультавання:** Пояснити особі, що вона має право на ПЛТ, та надати інформацію особі та її сім'ї та піклувальнику щодо:
  - обґрунтування ПЛТ та переваг для особи, побутових контактів та широкої громадськості;
  - безкоштовного надання ПЛТ через національні програми;
  - призначеної схеми ПЛТ, включаючи тривалість, вказівки щодо прийому лікарських засобів та графік подальших заходів;
  - можливих побічних ефектів та небажаних явищ, а також що робити у разі їхньої появи;
  - важливості проходження повного курсу ПЛТ;
  - причин та графіку регулярних клінічних та лабораторних спостережень для моніторингу; та
  - ознак та симптомів ТБ, а також що робити у разі їхньої появи.

Погодитись на найкращий підхід для підтримки прихильності до лікування, включаючи найбільш підходяще місце для прийому ліків та підтримку лікування, виходячи з індивідуального уподобання, наприклад:

- місцезнаходження: дім, громадський або медичний заклад (з консультаванням);
- піклувальник: за необхідності, може включати члена сім'ї, громадського волонтера, колегу по роботі або фахівця у сфері охорони здоров'я; у щотижневій схемі за прийомом кожної дози повинен спостерігати безпосередньо піклувальник (особисто або за допомогою цифрового інструменту); та
- цифрові інструменти: включають відеолікування, електронні монітори та смартфони або текстові повідомлення для підтримки контакту з особою або групою осіб.

У [Таблиці A2.1](#) у [Додатку 2](#) узагальнені міркування щодо прийняття рішення щодо початку ПЛТ.

### 5.7.3 Моніторинг прихильності та завершення лікування

Прихильність до медикаментозної терапії та завершення лікування є важливими факторами клінічної користі ПЛТ. Тому особи, які отримують ПЛТ, повинні отримувати детальну інформацію під час кожного контакту з лікарями. Ці елементи обговорюються у [розділі 7](#). У [розділі 8](#) описані методи моніторингу та оцінки ПУПЛТ в рамках медичних послуг.

## 5.8 Диференційне надання послуг з питань ВІЛ та наслідки поширення ПЛТ

У країнах з великим тягарем ВІЛ, особливо в Африці на південь від Сахари, все більше поширюється диференційоване надання послуг з питань ВІЛ (DSD). Моделі DSD для людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, є пацієнтоорієнтованими з метою коригування лікування людей, які добре відповідають на менш інтенсивні моделі, що вимагають меншої кількості візитів медичних закладів. Очікується, що DSD зменшить надмірне скупчення людей у клініках АРТ, підвищить якість допомоги, покращить прихильність до лікування та пригнічення вірусних захворювань та підвищить зручність для людей. DSD включає відповідну підтримку та навчання щодо можливих небажаних явищ, переносимості та важливості завершення лікування.

У принципі, усі послуги з питань ТБ, рекомендовані для людей, які живуть з ВІЛ, включаючи регулярний скринінг на ТБ, направлення на діагностику при появі симптомів ТБ та ПЛТ, якщо захворювання на ТБ виключено, повинні бути включені у DSD, а також механізми перевірки якості послуг з питань АРТ необхідно застосовувати для посиленого виявлення випадків активної форми туберкульозу та послуг з питань ПЛТ.

ПЛТ може бути розпочато під час оцінки АРТ або перед початком призначень за DSD, особливо для коротших схем (1HP) або під час подальшого відвідування медичного центру, якщо триваліші схеми (6H, 6LFx, 4R, 3HR, 3HP) впроваджуються відповідно до національних керівництв. Хоча схеми ПЛТ будь-якої тривалості можуть надаватися за допомогою DSD, дуже важливо створити механізм виявлення та управління будь-якими небажаними явищами, враховуючи тривалість схем ПЛТ та систематично реєструвати показники ПЛТ (див. [розділ 8](#)). На [рис. 10](#) зображені ключові елементи інтегрування ПЛТ в ініціативи DSD.

**Рис. 10. Ключові елементи інтегрування послуг з питань ПЛТ у моделі DSD для АРТ**



АРТ – антиретровірусна терапія; DSD – диференційне надання послуг з питань ВІЛ; ТБ – туберкульоз; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу

Були протестовані різні моделі диференційного надання АРТ, включаючи групові моделі, якими керують фахівці у сфері охорони здоров'я; моделі, якими керують особи, що отримують ПЛТ; окремі моделі на основі установи; та окремі моделі на основі громади. Нижче наведено кілька прикладів впроваджених моделей DSD (127,128).

- розміщення призначень (модель на основі установи та окрема модель): багатомісячні рецептури та швидкі схеми, встановлені в потужних установах, що дозволяють стабільним пацієнтам пройти швидкий огляд та прямувати до аптеки для збору ліків;
- пункти надання АРТ на основі громади (окремі моделі на основі громади): скринінг та розповсюдження ліків здійснюються фахівцями у сфері охорони здоров'я;
- клуби прихильності (на базі установи та громади): розподіл лікування під час зустрічей груп підтримки (кожні 3-6 місяців);
- спеціалізовані дитячі клініки, що забезпечують 2-8-тижневе ПЛТ та АРТ, залежно від графіка візитів кожного пацієнта; та
- віддалений доступ із комерційних аптек або «контейнерів для таблеток» («банкоматів для ліків») без участі медперсоналу громади.

Оскільки все більше країн впроваджують DSD, одна ключова можливість поширення послуг з питань ПЛТ надається рішенням країни про перехід на АРТ на основі долутегравіру (або інших нових схем). Країни Східної та Південної Африки прийняли рішення узгодити свій перехід до схеми на основі тенофовіру, ламівудину та долутегравіру з поширенням схеми ЗНР. Оскільки перехід на нову АРТ вимагає частіших клінічних спостережень, національні програми також використовують цю можливість для початку ПЛТ та створення досвіду впровадження для керування національним поширенням.

Моделі DSD можна також застосовувати до побутових контактів хворих на ТБ та інших людей без ВІЛ, які мають підвищений ризик захворювання на ТБ.

Органи управління та спонсори повинні пропагувати та проводити кампанію з метою підвищення обізнаності серед лікарів та популяцій ризику для створення попиту на ПЛТ.

**Час** послабити  
занепокоєння та розширити  
послуги з питань ПЛТ в  
усіх країнах.



# 6. Безпека та управління побічними реакціями на лікарські засоби при профілактичному лікуванні туберкульозу

## Ключові моменти

- Важкі або серйозні небажані явища, що вимагають відміни ПЛТ, виникають рідко. Оскільки ПЛТ, як правило, призначають відносно здоровим особам, важливо своєчасно виявити та вилікувати будь-яку лікарську токсичність.
- Національні програми повинні впровадити механізми для систематичної реєстрації та управління небажаними явищами та звітування про побічні реакції на лікарські засоби національному органу, відповідальному за фармаконагляд, відповідно до місцевих правил та вимог.
- Функціональні печінкові проби перед початком ПЛТ не показані. Ці тести необхідні лише у разі певного ризику, наприклад, порушення функції печінки або цироз печінки.
- АРТ можна безпечно поєднувати з коротшими схемами ПЛТ, а також наявними АРВ-препаратами, що обмежують ризик взаємодії лікарських засобів. Можливі взаємодії між рифаміцинами та іншими можливими лікарськими засобами слід передбачити та мінімізувати.
- Жінки, які приймають оральні контрацептиви, повинні використовувати додатковий бар'єрний контрацептив, щоб уникнути вагітності під час ПЛТ на основі рифаміцину.

ВООЗ вже давно рекомендує ПЛТ для популяції ризику ТБ, зокрема ЛЖВІЛ та дитячим побутовим контактам хворих на ТБ. Однак програмне поширення ПЛТ залишається обмеженим у більшості країн з великим тягарем ТБ та ВІЛ через інші конкуруючі пріоритети. Побоювання щодо ефективності та безпеки ПЛТ та взаємодії з іншими лікарськими засобами, зокрема, АРВ-препаратами, також можуть бути перешкодами. Часто запитувані запитання включають можливе підвищення ПЛТ медикаментозної резистентності ТБ у громаді (див. також [розділ 5.6](#)) та тривалість ПЛТ (див. також [розділ 5.4](#)) для захисту від захворювання та смертності. У цьому розділі обговорюються наявні докази щодо деяких із цих важливих питань для полегшення застосування ПЛТ та розробки поширення програм.

## 6.1 Безпека та побічні реакції на лікарські засоби

В цілому випадки виникнення серйозних небажаних явищ, що призводять до смерті або вимагають відміни ПЛТ, рідкісні. Однак важливо виявити будь-які ознаки лікарської токсичності якомога скоріше та подолати її, особливо серед здорових осіб. Неконтрольована лікарська токсичність може не лише завдати шкоди окремим особам, але й зашкодити репутації програми та призвести до призупинення ПЛТ через втрату довіри громадськості. Як і будь-яка профілактична дія, лікарі повинні зважувати ризики та переваги ПЛТ для кожної людини. Збір детального, точного анамнезу (включаючи медикаментозну терапію та попередні побічні реакції на лікарські засоби) та збереження актуальної інформації під час кожного контакту з особою, яка отримує ПЛТ, може допомогти у виявленні осіб, які потребують ретельного спостереження, та обрати

найкращий метод управління небажаними явищами. Особи, які отримують ПЛТ, також повинні регулярно проходити спостереження шляхом планових візитів (щомісяця або відповідно до вимог індивідуальної допомоги чи національних програм). У [Таблиці 5](#) узагальнені відомі небажані явища, пов'язані з поточними препаратами ПЛТ.

**Таблиця 5. Зареєстровані небажані явища через лікарські засоби для ПЛТ**

Препарат	Відомі небажані явища	Нечасті небажані явища
<b>Ізоніазид</b>	Безсимптомне підвищення концентрації ферментів печінки в сироватці крові Гепатит Периферична нейропатія (парестезія, оніміння та біль у кінцівках) Висип на шкірі Сонливість і млявість	Судоми Пелагра Артралгія Анемія Люпоїдні реакції
<b>Рифампіцин</b>	Шлунково-кишкові реакції (біль у животі, нудота, блювота) Гепатит Генералізовані шкірні реакції Тромбоцитопенічна пурпура Знебарвлення рідин організму	Остеомаляція Псевдомембранозний коліт Псевдонаднирковий криз Гостра ниркова недостатність Шок Гемолітична анемія Грипоподібний синдром Гіпопротромбінемія
<b>Рифапентин</b>	Шлунково-кишкові реакції (біль у животі, нудота, блювота) Реакції гіперчутливості (грипоподібні симптоми) Гепатит Знебарвлення рідин організму	Гіпотензія або синкопе Зниження кількості лейкоцитів та еритроцитів Зниження апетиту Гіпербілірубінемія Гіпопротромбінемія
<b>Левофлоксац ин</b>	Діарея Нудота та здуття живота Артралгія	Запалення або розрив сухожиль М'язовий біль або слабкість Периферична нейропатія Зміни настрою або поведінки Безсоння Подовження інтервалу QTc Зміна смаку та запаху

Мережевий мета-аналіз, проведений у 2014 році (оновлений у 2017 році), порівнював небажані явища, пов'язані із застосуванням стандартної схеми на основі ізоніазиду та 3R або 4R та 3HR або 4HR (55,129). Повідомлялось, що схема лише на основі рифампіцину та схема рифампіцин плюс ізоніазид пов'язана з меншим ризиком гепатотоксичності, ніж монотерапія ізоніазидом. Ще один систематичний огляд, що включав дані 23 рандомізованих та 55 нерандомізованих досліджень, повідомив про високі показники гепатотоксичності при схемі 6H або 9H (2-6 %) та найнижчі показники при схемі 3HR (1 %) та схемі 3R або 4R (0,01-2 %) (130). Однак у цьому огляді чітко зафіксовано загальну погану реєстрацію небажаних явищ, неоднорідність даних (різні визначення гепатотоксичності) та високий ризик зміщення у дослідженнях. Дані вказували на частоту будь-яких небажаних явищ та явищ, які врешті-решт призводять до припинення профілактичного



лікування. Найвищі середні показники відміни через небажані явища були пов'язані зі схемою 6Н з подальшою схемою 9Н та найнижчими показниками при схемі 3НР. Можливі реакції гіперчутливості були відмічені у 4 % осіб, що отримують схему 3НР та 2 % осіб, що отримують схему 3НР. Повідомлялось про кілька смертей з будь-якої причини під час ПЛТ. У дослідженнях, включених до аналізу, не повідомлялось про летальні випадки серед учасників, які отримували схему 9Н, 3НР або 3-4R, тоді як кілька летальних випадків спостерігалось серед тих, хто отримував схеми 6Н та 3-4HR, в основному серед людей, які живуть з ВІЛ, які не отримували АРТ, та людей з іншими супутніми захворюваннями. Заспокоює те, що анафілаксія рідко відмічалась при будь-якій схемі.

У систематичному огляді та мета-аналізі, опублікованому в 2023 році, оцінювалась кумулятивна частота всіх небажаних явищ та гепатотоксичності, пов'язаних зі схемами ПЛТ на основі ізоніазиду та/або рифаміцину (131). У дітей спостерігалась дуже низька частота небажаних явищ при всіх схемах ПЛТ, включаючи гепатотоксичні небажані явища будь-якої тяжкості та 3-4 ступенів тяжкості або такі, що призвели до відміни препарату. Дослідження, в яких понад 50 % людей мали ВІЛ, продемонстрували нижчу частоту небажаних явищ будь-якого типу та тяжкості, а також меншу частоту небажаних явищ, що призвели до відміни препарату. Частота небажаних явищ, що призвели до відміни ПЛТ в період вагітності, становила 0,8 % (95 % ДІ 0,2 %; 3,3 %). Один летальний випадок був пов'язаний із ПЛТ при схемах на основі рифаміцину, а кілька – зі схемами ПЛІ, але в дослідженнях за участю дітей не спостерігалось летальних випадків, пов'язаних із ПЛТ. Об'єднаний аналіз досліджень у цьому огляді демонструє, що частота будь-яких небажаних явищ, пов'язаних із досліджуваним препаратом, становить прибіл. 7 % (95 % ДІ 5,3 %; 9,3 %), 16,4 % (8,7 %; 28,7 %) 1 та 2 ступеня та 2,4 % (1,7 %; 3,5 %) 3 та 4 ступеня. Кумулятивна частота відміни ПЛТ через небажані явища становила 3,7 % (95 % ДІ 3,1 %; 4,5 %). Частота небажаних явищ, що призвели до остаточної відміни препарату, у дітей становила < 1 %. У Таблиці 6 зазначена частота явищ 3 та 4 ступеня та відміни ПЛТ через небажані явища у нещодавніх дослідженнях та з двох неопублікованих досліджень Lfx в рамках ПЛТ при МР-ТБ (див. Додаток 5 другого видання керівництва ВООЗ щодо ПЛТ, 2024 р.) (62,120,131). Частота відміни препарату через небажані явища коливалась від 0,6 % при схемі 3НР до 3,8 % при схемі 3НР. Кілька досліджень у країнах з великим тягарем ТБ (132,133) узгоджуються з частотою відміни, зазначеною у систематичному огляді, 1,7 % (0,5 %; 4,9 %), а при схемах 4R та 1НР < 3 % (134).

**Таблиця 6. Небажані явища 3-4 ступеня та припинення лікування через небажані явища у людей, які отримують ПЛТ**

Схема	Кількість учасників	Частота % (95 % ДІ) (контрольна група)
<b>Небажані явища 3-4 ступеня<sup>b</sup></b>		
6Н або 9Н	13 532	2,7 % (1,3 %; 5,2 %) (131)
1НР	1488	16 % (Н/3) (62)
3НР	9867	3,6 % (2,2 %; 6 %) (130)
4R	3865	0,6 % (0,1 %; 3,6 %) (131)
3 HR або 4HR	1553	0,9 % (0,3-3 %) (131)
6Lfx (< 18 років)	452	0,9 % (Н/3) <sup>b</sup>
6Lfx (≥ 14 років)	960	1,0 % (0,3 %; 2,4 %) <sup>b</sup>
<b>Відміна ПЛТ через небажані явища</b>		
6Н або 9Н	102 213	4,1 % (3,2 %; 5,2 %) (131)
1НР	1488	1,1 % (Н/3) (62)
3НР	1802	0,6 % (0,3 %; 10,2 %) (111)

Схема	Кількість учасників	Частота % (95 % ДІ) (контрольна
4R	11 171	2,9 % (1,8 %; 4,6 %) (131)
3HR або 4HR	8458	3,8 % (3,4 %; 4,3 %) (131)
6Lfx (< 18 років)	453	1,3 % (Н/З) <sup>b</sup>
6Lfx (≥ 14 років)	1412	5,5 % (Н/З) <sup>b</sup>

1HR – щоденний прийом рифапентину плюс ізоніазиду протягом 1 місяця; 3HR – щотижневий прийом рифапентину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців; 3HR або 4HR – щоденний прийом рифампіцину плюс ізоніазиду протягом 3 або 4 місяців; 4R – щоденна монотерапія рифампіцином протягом 4 місяців; 6H або 9H – щоденна монотерапія ізоніазидом протягом 6 або 9 місяців; 6Lfx – щоденна монотерапія левофлоксацином протягом 6 місяців; Н/З – не застосовується; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу.

<sup>a</sup>Небажане явище 3 ступеню: клінічно значуще, але не небезпечно для життя явище; небажане явище 4 ступеня: небезпечно для життя явище

<sup>b</sup>Неопубліковані дані досліджень ТВ CHAMP та V-QUIN (див. Додаток 5 (13))

У розділах нижче надається детальна інформація про небажані явища, пов'язані з конкретними препаратами.

### 6.1.1 Ізоніазид

- Безсимптомне підвищення концентрації ферментів печінки в сироватці крові виникає у 10-20 % осіб, що отримують ізоніазид, що зазвичай приходить у норму, навіть якщо лікування продовжується.
- Клінічний гепатит, що призводить до смерті, виникає при бл. у 0,1 % осіб, що приймають ізоніазид, і частіше зустрічається у комбінації з іншими гепатотоксичними препаратами. Фактори, які можуть підвищити частоту або ступінь тяжкості гепатиту, включають щоденне споживання алкоголю, основні захворювання печінки або ризик захворювання печінки, вік від 65 років та одночасне застосування інших лікарських засобів, які метаболізуються в печінці. Симптоматичний гепатит зустрічається рідко серед людей віком до 20 років, хоча зафіксовані тяжкі та летальні випадки.
- Периферична нейропатія (парестезія, оніміння та біль у кінцівках) виникає у менш ніж 0,2 % осіб, що приймають ізоніазид у звичайних дозах. Ймовірніше за наявності інших станів, пов'язаних з нейропатією, таких як діабет, недоїдання, ВІЛ, ниркова недостатність та алкоголізм.
- Ізоніазид визнаний вторинною причиною пелагри з перериванням вироблення клітинного ніацину (вітаміну В3) у осіб з основним дефіцитом харчування. Ніацин відіграє життєво важливу роль у численних обмінних процесах. Пелагра клінічно діагностується за характерним висипом на шкірі; інші симптоми включають діарею та нервово-психічні зміни. Популяції з підвищеним ризиком розвитку пелагри включають: осіб, які зловживають алкоголем, та особи, які вживають страви з кукурудзи.
- Інші відомі побічні реакції на лікарські засоби, викликані ізоніазидом, включають висип на шкірі, сонливість та млявість.

### 6.1.2 Рифампіцин

- Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, анорексія та біль у животі, рідко є досить тяжкими для припинення лікування.
- Гепатотоксичність, про що свідчить минула безсимптомна гіпербілірубінемія, може спостерігатися у 0,6 % осіб, які приймають рифампіцин. Гепатит виникає частіше при комбінації рифампіцину з ізоніазидом.
- Шкірні реакції, такі як свербіж (з висипом або без нього), можуть спостерігатися приблизно у 6 % осіб, що приймають рифампіцин. Як правило, вони проходять самостійно та можуть не бути справжніми реакціями гіперчутливості. Можливе продовження лікування.
- Повідомлялось про синдром гіперчутливості до рифампіцину при застосуванні рифампіцину, що характеризується грипоподібними симптомами. Як правило, синдром розвивається через кілька тижнів після початку, а у більшості випадків ПЛТ добре переноситься (132,133). Рідко рифампіцини можуть бути пов'язані з реакціями гіперчутливості, включаючи гіпотензію, нефрит або тромбоцитопенію, що проявляються такими симптомами, як лихоманка, головний біль, запаморочення, біль опорно-рухового апарату, петехія та свербіж.

- Помаранчеве забарвлення рідин організму очікується та не приносить шкоди.

### 6.1.3 Рифапентин

- Загалом рифапентин в рамках ПЛТ пов'язаний з меншою кількістю небажаних явищ та добре переноситься навіть людьми з різними ступенями порушення функції печінки (134).
- Повідомляються про клінічно значущі системні реакції на лікарські засоби, переважно грипоподібні, у 3,5 % осіб, які отримують схему ЗНР, більшість яких є легкими і проходять протягом 24 годин (135). Тим не менш, клінічний моніторинг та тривалий нагляд за системними реакціями на лікарські засоби є обґрунтованими при ПУПЛТ. Не дивлячись на повідомлення про артеріальну гіпотензію або синкопе після схеми ЗНР, гіперчутливість є рідкісною.
- Інші поширені побічні ефекти включають зміну кольору рідин організму на оранжево-червоний (доброякісний), шлунково-кишкові побічні ефекти (такі як нудота, блювота, втрата апетиту), зниження кількості лейкоцитів та еритроцитів, висип на шкірі або свербіж, біль у суглобах та почервоніння очей (136).

Нещодавно було висловлено занепокоєння щодо домішок нітрозаміну в рифаміцинах. У [вставці 7](#) узагальнено контекст та заходи, вжиті для мінімізації можливого ризику.

#### **Вставка 7. Забруднення рифаміцинів нітрозаміном**

У жовтні 2020 року ВООЗ оголосила, що домішки нітрозаміну були виявлені у препаратах рифампіцину та рифапентину після перегляду на початку того ж року всіх заявок на реєстрацію активних фармацевтичних інгредієнтів та лікарських засобів. Деякі нітрозаміни були класифіковані ВООЗ як ймовірні або можливі причини раку у людей. Вони спостерігаються у харчових продуктах, тютюні, косметиці, питній воді та в навколишньому середовищі. Нітрозаміни можуть потрапляти у лікарські засоби під час виробництва, розпаду або в результаті перехресного забруднення. Концентрація нітрозамінів в лікарських засобах, як правило, така же, як і в навколишньому середовищі. Крім того, тривалість застосування рифампіцину для лікування ПЛТ або ТБ є відносно короткою – 1-6 місяців.

Органи охорони здоров'я в Канаді, Європейському Союзі та США оцінили ризик впливу нітрозамінів у лікарських засобах на здоров'я та повідомили про дуже низький ризик раку у людей через домішки нітрозаміну при концентраціях, що містяться в протитуберкульозних препаратах. Оцінка співвідношення користь/ризик на вихідному рівні була проведена, як тільки відділ попередньої кваліфікації ВООЗ дізнався про наявність домішок нітрозаміну в препаратах рифапентину та рифампіцину (137,138). Консенсус полягає в тому, що ризик для пацієнтів, пов'язаний із перервою у лікуванні після відкриття препарату або призупинення його розповсюдження, суттєво перевищує будь-який потенційний майбутній ризик раку, пов'язаний із будь-якими домішками нітрозаміну в препаратах. У 2020 році Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів заявило, що не перешкоджатиме тимчасовому розповсюдженню рифапентину, що містить 1-циклопентил-4-нітрозопіперазин на рівні < 20 частин на мільйон, та рифампіцину, що містить 1-метил-4-нітрозопіперазин, на рівні < 5 частин на мільйон (140).

Виробники лікарських засобів співпрацюють з ВООЗ та органами охорони здоров'я, щоб знизити концентрацію нітрозамінів у рифампіцину та рифапентині.

### 6.1.4 Левофлоксацин

Результати досліджень ТВ CHAMP та V-QUIN були переглянуті GDG ВООЗ, що розробила друге видання керівництва щодо ПЛТ у 2024 році. Вони продемонстрували важливу відмінність у ризиках небажаних явищ між дітьми та дорослими, з дуже хорошою переносимістю у дітей, але меншою по мірі дорослішання. У дослідженні V-QUIN при бл. у 32 % підлітків та дорослих, які отримували Lfx, було зареєстровано одне або більше небажаних явищ будь-якого ступеня, більшість з яких були 1 або 2 ступеня. Серйозні небажані явища спостерігались рідко, при бл. у 1 % учасників розвивались явища 3 або 4 ступеня, частота

яких статистично значуще не відрізнялась від такої у групі плацебо (Таблиця 6). Об'єднаний аналіз даних двох досліджень демонструє, що Lfx був пов'язаний з більшою кількістю явищ з боку опорно-рухового апарату (артрит, артралгія або тендиніт) у підлітків та дорослих, переважно 1 або 2 ступеня. Припинення лікування через небажані явища частіше спостерігалось серед підлітків та дорослих, ніж серед дітей, що може знижувати прихильність підлітків та дорослих до лікування.

Систематичний огляд, проведений для інформування про оновлення консолідованих настанов з лікування ЛС-ТБ за 2022 рік, продемонстрував, що Lfx загалом безпечний, призводить до легких або помірних небажаних явищ на лікарські засоби у дітей, але не до небажаних явищ 3 або 4 ступеня або серйозних небажаних явищ (141). Нещодавні повідомлення висвітили проблеми безпеки, пов'язані з тривалим застосуванням фторхінолонів в організмі людини (142-144). Найпоширенішими небажаними явищами є запаморочення, головний біль, нудота та біль у животі (145). Незважаючи на те, що небажані явища можуть бути легкими, вони можуть призводити до припинення терапії. Фторхінолони підвищують ризик пошкоджень сухожилів, а похилий вік та супутнє застосування кортикостероїдів можуть бути додатковими факторами ризику тендинопатії (146).

## 6.2 Управління небажаними явищами

Оскільки люди, які отримують ПЛТ, здорові, небажані явища під час ПЛТ повинні бути зведені до мінімуму. Більшість небажаних явищ у людей, які отримують ПЛТ, є легкими та проходять самостійно. Лікар може розглянути консервативне лікування та продовження спостереження у разі легких та помірних небажаних явищ; однак, якщо виникає серйозна побічна реакція, ПЛТ слід негайно припинити та розпочати підтримуюче лікування.

У рамках початкового консультування фахівці у сфері охорони здоров'я повинні пояснити важливість та обґрунтування ПЛТ, важливість проходження курсу та ще раз підкреслити ризик, пов'язаний із захворюванням на ТБ. Особі, що отримує ПЛТ, слід також повідомити про можливі небажані явища та закликати звертатися до лікаря, якщо з'являться явища, що свідчать про лікарську токсичність між візитами (наприклад, втрата апетиту, стійка втома або слабкість, дискомфорт у животі, нудота, блювота, сеча темного кольору, блідий кал, висип або свербіж, пожовтіння шкіри або очей, поколювання або оніміння рук або ніг). Якщо при появі подібних симптомів не можна звернутися до фахівця у сфері охорони здоров'я, особі, що проходить ПЛТ, слід негайно припинити лікування. Людей, які отримують рифаміцин, слід попередити про рожеве забарвлення рідин організму через цей препарат, а людей, які отримують Lfx, слід поінформувати про рідкісну появу симптомів з боку опорно-рухового апарату, таких як тендиніт.

Слід проводити клінічну оцінку та вивчати повний анамнез, включаючи супутні ліки та добавки. Ці етапи можуть допомогти в оцінці та діях щодо управління небажаними явищами.

- Наскільки тяжким є небажане явище (легке, помірне, тяжке)?
- Наскільки серйозним є явище (тобто, чи призведе воно до смерті або стане небезпечним для життя; госпіталізації або продовження госпіталізації; стійкої інвалідності; вродженої аномалії)?
- Що передбачає негайне управління (заспокоєння, полегшення симптомів, відміна ПЛТ або вимагає втручання для запобігання тяжких наслідків)?
- Що є основною причиною (пов'язані з лікарськими засобами, інші фактори)?
- Як небажане явище вплине на подальшу прихильність (переносимість, врахування заміни альтернативної схеми)?
- Який наступний етап (продовження чи повторний початок, заміна, подальше спостереження, переоцінка, остаточне припинення)?

Після початку ПЛТ рутинний моніторинг повинен включати оцінку переносимості та прихильності. При кожному контакті слід перевіряти:

- ознаки або симптоми захворювання на ТБ («рецидив» або пропущений діагноз на початку ПЛТ); якщо почався кашель, неочікувана втрата ваги, лихоманка та нічні пітливості, необхідно негайно повідомити лікаря та пройти тестування. Серед маленьких дітей слід ретельно контролювати інші неспецифічні особливості, такі як затримка у розвитку, відсутність ігрової активності та знижений апетит, оскільки вони можуть бути ранніми ознаками захворювання на ТБ.

- вагітність: продовжити ПЛТ; у разі схеми 1НР або 3НР розглянути перехід на альтернативу схему ПЛТ, наприклад, 3HR;
- небажане явище: тип, початок та тривалість, важкість, серйозність;
- оцінка прихильності до лікування та надання необхідної підтримки: будь-які перерви в лікуванні повинні обговорюватися з пацієнтом, та її/його піклувальником, а також слід розпочинати втручання для вирішення проблем прихильності;
- наявність іншого захворювання, наприклад, малярії або діабету;
- відповідний медичний огляд.;
- перевірити наявність ліків (включаючи традиційні ліки), що можуть взаємодіяти з ПЛТ; та
- функціональні печінкові проби для осіб, у яких був підвищений рівень на вихідному рівні або під час попереднього візиту, або наявність в анамнезі регулярного вживання алкоголю (див. також розділ 5).

Національні програми повинні створити механізм систематичної реєстрації та управління будь-якими небажаними явищами, про які повідомляють особи, що отримують ПЛТ. Крім оперативного управління, про підозрювані або підтвержені побічні реакції на лікарські засоби слід також повідомляти національний орган, відповідальний за фармакогляд, відповідно до місцевих норм. Медичні карти пацієнтів необхідно регулярно переглядати, щоб оцінити найпоширеніші небажані явища та скоригувати програму, щоб мінімізувати їх.

У розділі нижче наведено вказівки щодо управління найпоширенішими побічними реакціями на лікарські засоби та схеми ПЛТ.

## 6.2.1 Ізоніазид та рифампіцин

### Медикаментозний гепатит

- Ознаки, що вказують на необхідність відміни препарату: Тимчасове, безсимптомне збільшення печінкових трансаміназ під час перших тижнів лікування. Не потрібно переривати або змінювати лікування, якщо не спостерігається анорексія, нездужання, блювота або клінічно доведена жовтяниця. Клінічні особливості, що викликають занепокоєння, включають зтяжну блювоту, психічні зміни та ознаки кровотечі – всі вони говорять про настання гострої печінкової недостатності та потребують негайного припинення прийому ліків.
- Лікування жовтяниці та інших тяжких станів: Якщо розвивається жовтяниця або будь-яка з клінічних ознак, що свідчать про гостру печінкову недостатність, прийом усіх препаратів потрібно припинити, поки жовтяниця або печінкові симптоми не пройдуть, а печінкові ферменти повернуться до вихідного рівня. Якщо печінкові ферменти неможливо виміряти, бажано почекати два тижні після зникнення жовтяниці до початку ПЛТ. Необхідно вивчити інші причини гепатиту. Молоді люди з основними факторами ризику захворювання печінки повинні проходити клінічні обстеження з тими ж застереженнями, що і літні люди.
- Повторне введення: Після того, як гепатит пройде, та сама схема може бути введена повторно, поступово або відразу («пробне поновлення прийому препарату») Якщо гепатит був небезпечним для життя і навряд чи був викликаний чимось іншим (наприклад, алкоголем, вірусною інфекцією), певно, безпечніше перейти на альтернативну схему.

### Шкірні реакції

- Свербіж без висипу або з легким висипом: Можна спробувати симптоматичне лікування антигістамінними препаратами та продовжити ПЛТ.
- Свербіж з помірним або тяжким висипом: Якщо висип сильна, або є ознаки ураження слизової оболонки, гіпотензії або тяжкого захворювання, слід розглянути лікування кортикостероїдами. Пероральний преднізолон (40–60 мг) слід приймати щодня до отримання відповіді; після цього дозу слід поступово знижувати протягом наступних днів відповідно до клінічної відповіді. ПЛТ слід відмінити, поки реакція повністю не пройде. Якщо початкова шкірна реакція була серйозною, повну дозу можна потроху збільшувати початковими дозами. Якщо настає тяжка реакція, засіб не слід приймати знову, і може бути розглянута альтернативна схема.
- Людям, у яких розвивається пелагра, пов'язана з ізоніазидом, слід припинити прийом ізоніазиду та приймати високі дози нікотинаміду (форма вітаміну B3). Можливе повне одужання. Пелагра може призводити до тяжкого захворювання чи смерті, якщо її не лікувати (147). Рекомендоване лікування пелагри включає 300 мг нікотинаміду

щодня протягом 3-4 тижнів. Хороші дієтичні джерела вітаміну B3 схожі з джерелами вітаміну B6 (див. розділ 5.2.2).

## Периферична нейропатія

- Щоб запобігти периферичній нейропатії, слід приймати 10-25 мг добової дози вітаміну B6 (піридоксин).
- Для встановленої периферичної нейропатії слід приймати піридоксин у більшій дозі 100-200 мг щодня (див. розділ 5 для отримання детальної інформації).
- Звичайне додавання піридоксину рекомендується лише у разі іншого ризику токсичності ізоніазиду (наприклад, особам з повільним типом ацетилювання або у разі відомої поширеності осіб з повільним типом ацетилювання).

## Шлунково-кишкові реакції

- Біль у животі, нудота або блювота можуть бути пов'язані із застосуванням рифампіцину. Якщо симптоми легкі, епізод, як правило, проходить самостійно, та заспокоєння може бути достатньо. Якщо шлунково-кишкова непереносимість досить серйозна для переривання лікування, слід призупинити рифампіцин на три-чотири дози, використовувати препарати, що надають симптоматичне полегшення (наприклад, метоклопрамід проти блювоти) або в крайньому випадку приймати рифампіцин з невеликою кількістю їжі, щоб продовжувати застосування ліків. Хоча одночасний прийом з їжею незначно знижує абсорбцію рифампіцину, кращим варіантом є повне припинення прийому рифампіцину.

**Летаргія:** заспокоєння.

**Знебарвлення рідин організму:** червона або оранжева сеча, колір сліз, сперми та поту є нормальним для людей, які отримують рифаміцин. Їх варто запевнити в тому, що стан нешкідливий та оборотний.

## 6.2.2 Ізоніазид та рифапентин

Більшість побічних реакцій на лікарські засоби, пов'язані зі схемами НР, є легкими, мінущими та не мають наслідків. Під час лікування потенційних побічних реакцій на лікарські засоби після схем ЗНР та 1НР можна розглянути такі дії:

- **Грипоподібний синдром** (напади лихоманки, ознобу і нездужання, іноді з головним болем, запамороченням або болем у кістках)
  - Грипоподібні та інші гострі симптоми, що з'являються незабаром після ПЛТ на основі рифапентину (найчастіше з третьою дозою).
  - Якщо симптоми легкі та не погіршуються, продовжувати лікування та пильно спостерігати.
  - Якщо помітні помірно-виражені симптоми, розглянути альтернативні варіанти ПЛТ без рифаміцину (наприклад, 6Н).
- **Медикаментозна лихоманка**
  - Розглянути можливість повторного введення ПЛТ, якщо температура тіла знижується до 39 °C, але припинити, якщо лихоманка повториться.
  - Якщо температура тіла знижується до 39 °C після попереднього епізоду медикаментозної лихоманки, припинити ПЛТ та не вводити повторно схему НР.
- **Шлунково-кишкові реакції** (постійна нудота, часта блювота та/або постійні епізоди водянистого калу)
  - Ввести протиблювотний засіб або засіб від діареї та розглянути можливість повторного введення схеми НР з обережністю після зникнення симптомів.
  - Якщо нудота, блювота або діарея потребують інтенсивної регідратації, припинити ПЛТ та не вводити схему НР повторно.
- **Шкірні реакції**
  - У разі дифузного висипу (без везикул) або дифузного висипу з обмеженою кількістю везикул припинити та розглянути повторне введення з обережністю.
  - Якщо є великі бульозні ураження, виразка слизових оболонок, синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз, зверніться до лікаря та введіть стероїди.

- **Інші реакції гіперчутливості** (гіпотензія, гострий бронхоспазм, кон'юнктивіт, тромбоцитопенія)
  - Оцінити клінічну ступінь вираженості симптомів і, якщо вони серйозні, розглянути альтернативні варіанти ПЛТ без рифаміцину (6Н).
  - Гіперчутливість, як правило, швидко проходить після відміни препарату без довгострокових наслідків.
- **Гепатит**
  - Ранні ознаки гепатотоксичності, які включають слабкість, швидку стомлюваність, втрату апетиту та постійну нудоту. Їх слід своєчасно виявити, оскільки гепатотоксичність є оборотною без тривалих наслідків. Пізні ознаки гепатотоксичності включають ураження печінки, збільшення печінки (гепатомегалія) та жовтяницю.
  - Припинити схему НР та розглянути можливість повторного введення з обережністю, якщо рівні аланін- та аспартатамінотрансферази більш ніж у п'ять разів перевищують верхню межу норми за відсутності симптомів.
  - Припинити та не вводити повторно схему НР, якщо рівні аланін- та аспартатамінотрансферази в п'ять або більше разів перевищують верхню межу норми за відсутності симптомів або в три або більше рази перевищують верхню межу норми за наявності симптомів.
- **Психоз**
  - Пройти психіатричну експертизу, розглянути антипсихотичну терапію та прийом піридоксину. Припинити та не вводити повторно ізоніазид, якщо психоз спричинений ізоніазидом.
- **Судоми**
  - Відмінити ізоніазид до зникнення судом та розглянути можливі причини (107); припинити та не вводити повторно ізоніазид, якщо судоми спричинені ізоніазидом.

Рифаміцини є потужними індукторами ферментів та можуть викликати взаємодію лікарських засобів (див. також розділ 6.3).

### 6.2.3 Левофлоксацин

Пацієнтам необхідно негайно повідомити свого лікаря у разі появи одного з таких симптомів:

- біль, набряк або розрив сухожилля (наприклад, задньої частини щиколотки або ліктя) або біль у м'язах або суглобах;
- тяжка діарея (водянистий кал або кров у калі);
- парестезія (відчуття поколювання або печіння на периферії);
- судоми, епілепсія, зміна настрою або поведінки; або
- симптом гіпоглікемії (головний біль, голод, пітливість, дратівливість, запаморочення, нудота, прискорене серцебиття або відчуття тривоги або тремтіння).

Конкретний курс дій залежатиме від повідомленого небажаного явища, наприклад, застосування знеболюючих препаратів та піридоксину при нейропатії. Важливо контролювати інтенсивність небажаних явищ та звернутись до лікаря у разі їхнього погіршення. Лосьйони від засмаги необхідно наносити у разі чутливості до сонця, спричиненої Lfx. Вилікування деяких небажаних явищ може тривати певний час, тому необхідне терпіння.

## 6.3 Взаємодія лікарських засобів

### 6.3.1 Рифаміцини та АРВ-препарати

При комбінації рифаміцинів та АРВ-препаратів ефект будь-якого препарату на організм може змінюватись. Взаємодія лікарських засобів може посилити або зменшити дію одного або обох препаратів, знизити ефективність або спричинити небажані явища. Рифаміцини є потужними індукторами метаболізуючих ферментів, включаючи ферменти цитохрому Р450, і тому можуть перешкоджати лікарським засобам, які залежать від цього метаболічного шляху, прискорюючи їхнє виведення. Зокрема, рифампіцин є потужним індуктором печінкового СYP 450 (здебільшого підродина 3А та 2С), Р-глікопротеїну (Р-рр) та уридиндифосфату глюкуронозилтрансферази (UGT) 1А. Аналогічно, рифапентин індукує ферменти Р450, зокрема, ізоферменти СYP3А4, СYP2С8 та СYP2С9 (148). Рифампіцин та рифапентин мають аналогічну ефективність в якості індукторів, тоді як рифабутин є менш потужним індуктором.

Як правило, слід з обережністю призначати схеми на основі рифампіцину та рифапентину для ЛЖВІЛ, які отримують АРТ. Рифаміцини прискорюють метаболізм деяких АРВ-препаратів; таким чином, супутнє застосування цих АРВ-препаратів у комбінації з рифаміцинами може знижувати ефективність лікування ВІЛ або спричинити резистентність. АРВ-препарати, які отримали найбільший вплив від індукції CYP 450 через рифаміцин, включають усі інгібітори протеази (ІП), нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібітори перенесення ланцюга інтегразою (ІПІІ) (такі як долутегравір) та антагоніст CCR5 (наприклад, маравірок). Ці схеми можуть суттєво знизити концентрацію посиленних інгібіторів протеази або невірапіну, тому їх не слід застосовувати у комбінації, у тому числі для немовлят, заражених ВІЛ та які отримують ПЛТ. Хоча коригування дози не потрібне при одночасному застосуванні рифампіцину з ефавірензом, дозу долутегравіру необхідно збільшувати до 50 мг двічі на добу для дорослих при одночасному застосуванні з рифампіцином (149). Ця доза добре переноситься і дає еквівалентну ефективність при придушенні вірусу та відновленні клітин CD4 порівняно з ефавірензом (150). Схема ЗНР можна надати особі, яка отримує схеми АРТ на основі ефавірензу без необхідності коригування дози (151). Прийом рифапентину з ралтегравіром також безпечний і добре переноситься (152).

Рифаміцини також взаємодіють з багатьма іншими лікарськими засобами (див. [Таблицю 6](#)). Отже, потрібне обґрунтоване клінічне судження, чи потрібно одночасно приймати ці лікарські засоби з ПЛТ на основі рифаміцину шляхом уникнення цих схем або коригування дози (153).

### 6.3.2 Одночасне застосування рифапентину та долутегравіру

Хоча відомо, що рифапентин один раз на тиждень знижує вплив долутегравіру, рівень долутегравіру в крові залишається вище цільових концентрацій, пов'язаних з придушенням вірусу у дорослих, які приймають обидва препарати. Одне дослідження показало, що зниження концентрації долутегравіру – навіть до 75-80 % – навряд чи буде клінічно значущим, оскільки навіть доза 10 мг долутегравіру один раз на добу (разом із нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ)) призводить до високих показників придушення вірусу протягом 96 тижнів, аналогічно схемі на основі ефавірензу (154). Тому долутегравір можна приймати разом з рифапентином щотижня без зміни дози.

Результати, отримані в ході клінічного дослідження схеми ЗНР та долутегравіру в фазі 1/2 у дорослих, які живуть з ВІЛ, показали хорошу переносимість і придушення вірусного навантаження, відсутність небажаних явищ вище 3 ступеня, не показали, що рифапентин знижує рівень долутегравіру в достатній мірі, щоб вимагати коригування дози (155). Остання робота продовжує підтримувати це твердження (156,157). Попередні дані дослідження фази 1/2 (DOLPHIN TOO) (158) також рекомендують негайний початок ПЛТ серед людей, які раніше не отримували АРТ, які починають схему на основі долутегравіру. Коли схему ЗНР вводили 50 людям, які живуть з ВІЛ, які раніше не отримували АРТ та розпочали АРТ на основі долутегравіру, спостерігались високі показники пригнічення вірусу, порівняні з такими при схемі 6Н, та не спостерігалось різниці в небажаних явищах 3 або 4 ступеня (151). Прийом рифапентину з ралтегравіром також безпечний і добре переноситься (152). Схема ЗНР може бути призначена пацієнтам, які отримують антиретровірусні препарати на основі ефавірензу без коригування дози, згідно з дослідженням фармакокінетики (153).

Коригування дози не потрібно, якщо рифаміцин застосовується разом з ефавірензом, а два препарати можна безпечно комбінувати. Однак, дозу долутегравіру необхідно підвищити до 50 мг двічі на добу при супутньому застосуванні з рифампіцином. Ця доза, як правило, добре переноситься і дає еквівалентну ефективність при придушенні вірусу та відновленні клітин CD4 порівняно з ефавірензом.

Необхідно провести додаткові дослідження фармакокінетики одночасного застосування схеми ЗНР з іншими лікарськими засобами, зокрема, посиленими ІП та тенофовіру алафенамідом, та включати як вагітних жінок, так і дітей. Тривають дослідження доз долутегравіру з щоденним прийомом рифапентину та того, чи потрібно коригувати дозу долутегравіру за допомогою схеми 1НР для дорослих та дітей (ACTG 5372).



### 6.3.3 Варіанти АРВ-препаратів для одночасного застосування з ПЛТ на основі рифаміцину

АРТ необхідно з обережністю змінювати з урахуванням схеми ПЛТ. Клініцист повинен серйозно оцінити співвідношення користь/ризик такої зміни, оскільки часта зміна АРТ пов'язана з втратою вірусологічного контролю, а тому її необхідно уникати, особливо, якщо поточна АРТ пригнічує вірус. Крім того, перехід на АРТ на основі ефавірензу у багатьох районах з високим рівнем резистентності до ННІЗТ (у тому числі в багатьох районах Африки на південь від Сахари) не є ідеальним. Загалом, успішна АРТ повинна мати пріоритет при виборі схеми ПЛТ. Якщо розглядається зміна схеми АРТ у комбінації з ПЛТ на основі рифаміцину, необхідно враховувати таке:

- Більшість нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) та інгібіторів злиття не мають значних взаємодій з рифаміцинами.
- Фармакокінетичні дані не вказують на суттєву взаємодію між рифапентином та ННІЗТ ефавірензом (159–161) або інгібітором перенесення ланцюга інтегразою ралтегравіром (152).
- Не зафіксовано значних взаємодій рифапентину та схеми АРТ на основі абакавіру (АВС), емтрицитабіну (ЕТС), тенофовіру дизопроксил фумарату (ТДФ), ламівудину (ЗТС) або зидовудину (АЗТ). Схеми на основі ефавірензу або ралтегравіру у комбінації з АВС/ЗТС або ТДФ/ЕТС можна застосовувати з ЗНР.

Тенофовір алафенамід є винятком, коли застосування субстрату Р-др може призвести до неприпустимо низького впливу лікарського засобу внаслідок дії рифаміцину, такого як рифапентин. Тому слід уникати одночасного застосування тенофовіру алафенаміду та рифапентину до тих пір, поки не з'являться додаткові дані для підтвердження їхнього одночасного застосування (162). Слід зазначити, що тенофовір алафенамід, що застосовується разом з рифампіцином, виробляє аналогічні внутрішньоклітинні рівні активного препарату тенофовіру дифосфату (ТДФ-ДР), як і ТДФ, що застосовується окремо, припускаючи, що цю комбінацію можна застосовувати разом, але клінічні дані обмежені (163).

### 6.3.4 Ізоніазид

Відомо, що ізоніазид пригнічує певні ферменти цитохрому Р-450. Таким часом, одночасне застосування ізоніазиду з препаратами, які піддаються біотрансформації через ці метаболічні шляхи, може зменшити виведення, тим самим збільшуючи вплив лікарських засобів. Отже, дози лікарських засобів, які метаболізуються цими ферментами, можуть потребувати коригування при початку або припиненні для підтримки оптимального терапевтичного рівня в крові. Повідомлялося, що ізоніазид пригнічує метаболізм ефавірензу, протисудомних препаратів, галоперидолу, кетоконазолу, теофіліну та варфарину. Вплив конкуруючих ефектів рифампіцину та ізоніазиду на метаболізм цих препаратів невідомий, але індукуюча дія рифампіцину, як правило, більш помітна (Таблиця 7).

**Таблиця 7. Звичайна взаємодія ізоніазиду та рифаміцинів**

Клас лікарського засобу	Приклади	Ізоніазид пригнічує метаболізм та підвищує показники крові	Рифаміцини пришвидшують метаболізм та знижують показники крові <sup>a</sup>
Антиаритмічні препарати	Дизопірамід, мексилетин, хінідин, токаїнід		↓
Антибіотики	Хлорамфенікол, кларитроміцин, дапсон, доксициклін, фторхінолони		↓
Антикоагулянти	Варфарин	↑	↓
Протисудомні препарати	Фенітоїн	(фенітоїн, карбамазепін, примідон, вальпроєва кислота)	↓
Антидепресанти	Амітриптиліл, нортриптиліл	Деякі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	↓
Антималарійні засоби		Галофантрин	Хінін
Антипсихотичні препарати	Галоперидол	↑	↓
Противірусні засоби		Ритонавір, ефавіренз	Інгібітори протеази, інгібітори перенесення ланцюга інтегразою Невірапін з рифампіцином
Протигрибкові засоби, похідні азолів	Флуконазол, ітраконазол, кетоконазол	↑	↓
Барбітурати	Фенобарбітал		↓
Бензодіазепіни	Діазепам	Діазепам, триазолам	↓
Бета-блокатори	Пропранолол	↑	↓
Блокатори кальцієвих каналів	Дилтіазем, ніфедипін, верапаміл		↓
Кардіотонічні глікозидні препарати	Дігосин		↓

Клас лікарського	Приклади	Ізоніазид пригнічує пришвидшують метаболізм підвищує показники крові	Рифаміцини метаболізм та знижує показники крові <sup>9</sup>
<b>Кортикостероїди</b>	Преднізон		
<b>Фібрати</b>	Клофібрат		
<b>Пероральні гіпоглікемічні засоби</b>	Сульфонілсечовини		
<b>Гормональні контрацептив и/прогестини</b>	Етинілестрадіол, левоноргестрел		(Рифапентин)
<b>Імунодепресант и</b>	Циклоспорин, такролімус		
<b>Метилксантини</b>	Теофілін	↑	
<b>Наркотичні анальгетики</b>	Метадон Левометилдату ацетат	↑	
<b>Інгібітори фосфодіестерази-5</b>	Силденафіл		(Рифапентин)
<b>Препарати для лікування щитовидної залози</b>	Левотироксин		

<sup>9</sup>Для багатьох засобів величина може залежати від щоденної дози рифаміцинів та дози одного разу на тиждень (рифапентин).

### 6.3.5 ПЛТ на основі рифаміцинів та лікування малярії

Оскільки рифампіцин та інші рифаміцини є потужними індукторами CYP3A4, вони зменшують вплив хініну на дорослих, які проходять лікування малярії, що призводить до п'ятикратного збільшення частоти рецидивів (78). Аналогічно, супутнє застосування з мефлохіном втричі зменшує вплив мефлохіну. Подібне зменшення впливу спостерігалось при супутньому застосуванні рифампіцину та артеметеру, дигідроартемізиніну та люмефантрину (зменшення у 9, 6 та 3 рази відповідно). Недостатньо доказів для зміни поточних рекомендацій щодо дозування цих антималярійних препаратів залежно від маси тіла, тому рекомендується уважно контролювати рецидиви. Вказані нижче рекомендації можуть застосовуватися, поки не з'являться чіткі докази щодо способів посилення впливу антималярійних препаратів:

- Якщо особі поставили діагноз малярія, але вона ще не отримала ПЛТ на основі рифаміцину, слід віддати пріоритет та лікувати епізод малярії.
- Якщо у особи діагностовано малярію під час ПЛТ на основі рифаміцину, лікування малярії слід починати одночасно та клінічно контролювати згідно з національними керівництвами, щоб забезпечити лікування малярії. Недостатньо доказів, що свідчать про те, що дози ПЛТ або КТА (комбіновані терапії на основі артемізиніну) потребують коригування.
- Якщо у особи спостерігається рецидив малярії під час ПЛТ, слід повторити лікування малярії відповідно до національних керівництв. Профілактичне лікування слід відмінити, лише якщо нове лікування малярії також включає препарати з відомою взаємодією з рифаміцинами. ПЛТ можна відновити після завершення епізоду малярії.
- Якщо особа відповідає діагностичним критеріям тяжкої малярії (порушення свідомості, низький рівень глюкози в крові, високий білірубін, жовтяниця, кровотеча, анемія, ниркова недостатність та паразитемія > 10 %), ПЛТ

слід відмінити, а особу терміново лікувати відповідно до національних керівництв. ПЛТ слід відновити лише після повного завершення епізоду малярії.

### 6.3.6 Левофлоксацин

Прийом їжі не впливає на абсорбцію Lfx. Між молоком або молочними продуктами та фторхінолонами третього покоління відсутні серйозні взаємодії. Одночасне застосування стероїдів може підвищити ризик розриву сухожиль. Антациди (особливо ті, що містять алюміній), мінеральні добавки (наприклад, залізо або магній) або полівітаміни можуть зменшити абсорбцію, тому їх необхідно приймати більш ніж за 2 години до або після прийому цього препарату. Дія варфарину може бути посилена Lfx. Необхідно контролювати протромбіновий час та міжнародне нормалізоване співвідношення, а також повідомити пацієнта про ризик кровотечі. Оскільки Lfx може впливати на метаболізм глюкози, слід контролювати рівень глікемії.



Повний курс ПЛТ має переваги. Органи управління та спонсори повинні підтримати навчання пацієнта та сім'ї та підтримати лікування під час ПЛТ.

## Час зробити внесок та системи підтримки пацієнтів для завершення ПЛТ.



# 7. Підтримка осіб у прихильності та проходженні профілактичного лікування туберкульозу

## Ключові моменти

- Прихильність до лікування та завершення ПЛТ є критично важливими для досягнення максимальної ефективності.
- Консультування, навчання пацієнтів та безперервна підтримка є важливими для успішного проходження ПЛТ.
- Національні програми повинні забезпечувати як сприятливе середовище, так і стимули для подолання перешкод для прихильності до ПЛТ.
- Необхідно докласти зусиль, щоб своєчасно виявити відсутність прихильності до лікування та розробити план прихильності після консультації з особою, яка отримує ПЛТ, її сім'єю або особою, яка здійснює догляд.

Прихильність до лікування має вирішальне значення для досягнення ефективності ПЛТ. Прихильність до лікування – це комплексна поведінка, на яку впливають багато факторів, таких як особистісна мотивація, переконання щодо здоров'я, ризику та переваги лікування, супутні захворювання, конкуруючі вимоги, що суперечать прийому ліків, сімейне середовище, складність схеми лікування, лікарська токсичність, довіра та стосунки з лікарями (163). У [розділі 7](#) обговорюється моніторинг прихильності до лікування, визначення завершення ПЛТ, аналіз проблем та підтримка пацієнтів у завершенні ПЛТ.

## 7.1 Моніторинг ПЛТ

Особи, які отримують ПЛТ, повинні перевірятися при кожному контакті з лікарями. Важливо своєчасно визначити відсутність прихильності до лікування, щоб вжити коригуючих дій. Моніторинг особливо важливий на початку лікування, коли пацієнти звикають до графіку та лікування. Моніторинг можна проводити щомісяця або частіше для догляду за особами, які проходять ПЛТ, або відповідно до національної політики. Медсестри та інші фахівці у сфері охорони здоров'я першої лінії можуть пройти навчання для моніторингу та прийняття рішень про зміну або повторний початок ПЛТ через небажані явища (наприклад, після перерви у лікуванні). Лікарі або фахівці не потрібні для прийняття таких рішень, але їхні послуги повинні бути надані при потребі.

Крім того, моніторинг може бути узгоджений з механізмами впровадженої моделі DSD для людей, які живуть з ВІЛ, або з графіком збору інших ліків у медичному закладі (див. також [розділ 5](#)). Як правило, графік подальшого спостереження або збору ліків повинен, в першу чергу, бути зручним для особи. Важливо підтримувати інформоване рішення особи, якій було запропоновано ПЛТ, не отримувати лікування або припинити його після початку; не слід примушувати пацієнта до лікування (див. також етичні принципи у [розділі 9](#)).

## 7.2 Управління пропущеними дозами

У разі перерв у ПЛТ важливо вказати причини. Особу, яка отримує ПЛТ, та особу, яка здійснює догляд, слід проконсультувати щодо важливості прихильності до лікування, а фахівець у сфері охорони здоров'я разом із особою, яка отримує ПЛТ, та особою, яка здійснює догляд, повинні розглянути способи покращення прихильності та узгодити подальші дії. Майже немає рекомендацій щодо того, скільки пропущених доз можна компенсувати за рахунок тривалого лікування без погіршення ефективності. У [Таблиці 8](#) описані способи управління перервами у ПЛТ залежно від тривалості відсутності прихильності до лікування та схеми ПЛТ.

**Таблиця 8. Управління перервами у тривалості різних схем ПЛТ**

Схема ПЛТ	Тривалість перерви у лікуванні	Наступний етап
<b>3HR, 4R, 6H, 6Lfx</b>	< 2 тижнів	<p>Відновити ПЛТ та додати кількість днів пропущених доз до загальної тривалості лікування.</p> <p>Не змінювати заплановану дату подальшого контрольного візиту, але відкласти останній контрольний візит на кілька днів, щоб компенсувати пропущені дози. Наприклад, якщо дитина, яка отримує схему 3HR, пропускає 3 дні лікування, продовжувати ПЛТ протягом 3 місяців + 3 днів від дати початку.</p>
	≥ 2 тижнів	<p>Якщо перерва в лікуванні відбулась після того, як було прийнято більше ніж 80 % доз в рамках схеми, продовжити та завершити терапію відповідно до початкового плану.</p> <p>Якщо було прийнято менше 80 % доз в рамках схеми, а курс лікування все ще можна завершити протягом очікуваної тривалості лікування + 33 % додаткового часу, продовжити та завершити терапію відповідно до початкового плану. Наприклад, якщо дорослий, який отримував схему 6H, прийняв лише 120 доз до місяця 6, інші 62 дози можна прийняти протягом подальших 2 місяців, не перевищуючи ліміт у 239 днів.</p> <p>Якщо було прийнято &lt; 80 % доз в рамках схеми, а курс лікування не може бути завершено протягом очікуваної тривалості, розглянути можливість повторного початку повного курсу ПЛТ. Кращим варіантом є коротша схема.</p>
<b>3HR</b>	Пропущено тижневу дозу	<p>Якщо згадати про пропущену дозу протягом подальших 2 днів, продовжувати приймати інші дози відповідно до початкового плану.</p> <p>Якщо про пропущену дозу згадати більше ніж через 2 дні, особа може одразу прийняти пропущену дозу та змінити графік щотижневого прийому до дня, коли пропущена доза була прийнята до завершення лікування. Це дозволить уникнути прийому двох тижневих доз менше, ніж за 4 дні.</p>



Схема ПЛТ	Тривалість перерви у лікуванні	Наступний етап
<b>3НР</b>	Пропущено > тижневої дози	Якщо перерва в лікуванні відбулась після прийому принаймні 9 доз протягом 12 тижнів після початку, продовжувати та завершити прийом інших доз, таким чином, подовжуючи загальну тривалість лікування максимум до 112 днів.  Якщо пропущено 4 або більше тижневих доз, слід розглянути повторний початок повного курсу ПЛТ.  Якщо особі важко дотримуватись тижневої схеми, розглянути можливість припинення прийому 3НР та запропонувати альтернативну схему із щоденним дозуванням.
	Пропущено ≤ 7 доз	Продовжити та завершити прийом інших доз, таким чином, подовжуючи загальну тривалість лікування максимум до 6 тижнів (42 дні від початку ПЛТ).
<b>1НР</b>	Пропущено > 7 доз	Якщо пропущено менше 7 послідовних доз, слід розглянути повторний початок повного курсу схеми 1НР.  Якщо пропущено більше 7 періодичних доз, продовжити та завершити прийом інших доз, таким чином, подовжуючи загальну тривалість лікування максимум до 6 тижнів (42 дні від початку ПЛТ).
	Пропущено ≤ 7 доз	Продовжити та завершити прийом інших доз, таким чином, подовжуючи загальну тривалість лікування максимум до 6 тижнів (42 дні від початку ПЛТ).

1НР – щоденний прийом рифапентину плюс ізоніазиду протягом 1 місяця; 3НР – щотижневий прийом рифапентину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців; 3HR – щоденний прийом рифампіцину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців; 4R – щоденна монотерапія рифампіцином протягом 4 місяців; 6H – щоденна монотерапія ізоніазидом протягом 6 місяців; 6Lfx – щоденна монотерапія левофлоксацином протягом 6 місяців; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу.

Перерви можуть бути послідовними періодичними або за відсутності інших показань.

## 7.3 Визначення завершення ПЛТ

Частка очікуваних доз, прийнятих протягом звичайної тривалості схеми, а загальна кількість прийнятих доз вважаються ключовими факторами ефективності ПЛТ (116,117). У дослідженнях використовувались різні кінцеві точки для визначення завершення ПЛТ, наприклад, 80 % доз, прийнятих протягом 120 % запланованої тривалості ПЛТ (165), та 90 % рекомендованих доз, прийнятих протягом 133 % запланованої тривалості ПЛТ (166). Дослідження V-QUIN 6Lfx продемонструвало, що контакт завершив досліджувану терапію у разі прийняття ≥ 80 % від загальної кількості призначених доз протягом 30 тижнів після рандомізації (167). У цьому керівництві ПЛТ вважається завершеним, коли принаймні 80 % очікуваних доз було прийнято протягом звичайної тривалості схеми, а інші дози – протягом тривалого періоду, що відповідає одній третині звичайної тривалості. У [Таблиці 9](#) показано, як ці терміни застосовуються до всіх рекомендованих схем. Межі, наведені у цій таблиці, призначені для класифікації завершення ПЛТ; інші міркування можуть застосовуватись до рішень щодо продовження або повторного початку ПЛТ після перерви (див. [Таблицю 8](#)).

**Таблиця 9. Критерії визначення завершення різних схем ПЛТ**

Схема ПЛТ	Загальна тривалість (місяців)	Очікувана кількість доз	80 % рекомендованих доз (днів)	Очікуваний час на завершення лікування (днів) (тривалість лікування + 33 % додаткового часу)
6Н (щодня)	6	182	146	239
3НР (щодня)	3	84	68	120
3НР (щотижня)	3	12	10	112
4R (щодня)	4	120	96	160
1НР (щодня)	1	28	23	40
6Lfx (щодня)	6	182	146	239

Крім показників для моніторингу ПУПЛТ, запропонованих у розділі 8, програми можуть розглянути несприятливі кінцеві точки ПЛТ для початку перегляду ведення пацієнтів та, у деяких випадках, зміни препарату:

- неефективність: розвиток захворювання на ТБ під час ПЛТ;
- смерть: смерть від будь-якої причини під час ПЛТ;
- втрата контакту з пацієнтом для подальшого спостереження: перерва у ПЛТ на тривалість, що перешкоджає завершенню лікування в максимально можливий час (на порогових показниках, вказаних у Таблиці 9);
- ПЛТ, припинений фахівцем у сфері охорони здоров'я: через токсичність, інші небажані явища або взаємодію лікарських засобів, з повторним початком або без зміни схеми або без нього; та
- неможливість оцінки: наприклад, втрачені записи, перехід до іншого медичного закладу з записом про завершення ПЛТ.

## 7.4 Потенційні перешкоди для прихильності

Багато факторів можуть впливати на прихильність до лікування або перерву у рекомендованій схемі. Відсутність прихильності слід виявити та усунути якнайшвидше. Вказані нижче пункти необхідно вважати потенційними перешкодами для прихильності до ПЛТ серед дорослих:

- конкуруючі пріоритети, такі як робота, переміщення, школа, догляд за дітьми або людьми похилого віку;
- непереконливість у важливості ПЛТ (ПЛТ є незручним);
- проблеми лікування:
  - розуміння способу належного застосування ПЛТ та його тривалості;
  - побічні реакції на лікарські засоби та попередні реакціями особи на лікарські засоби;
  - супутні медичні стани;
  - початок або можливість вагітності;
  - одночасне застосування інших лікарських засобів або харчових добавок, які можуть заважати прихильності до лікування або ефективності лікарських засобів ПЛТ (наприклад, оральних контрацептивів, АРВ-препаратів);
  - вживання алкоголю під час лікування;
  - труднощі у запам'ятовуванні часу прийому щоденних або тижневих доз; та
  - релігійні практики, такі як піст;
- проблеми охорони здоров'я: витрати на відвідування клініки (транспорт, час, пропущений робочий день), графік роботи клініки, невідповідність графіку, тривалий час очікування в клініках;
- неправильна або недостатня інформація про туберкульозну інфекцію та захворювання на ТБ;
- справжня або сприйнята стигма, пов'язана з туберкульозною інфекцією, захворюванням та лікуванням; та
- переконання та практики в галузі охорони здоров'я.

## 7.5 Стратегії покращення прихильності та завершення лікування

### 7.5.1 Допоміжні заходи

Національні програми повинні включати механізми для покращення дотримання конкретних потреб груп ризику та місцевого контексту. Взагалі, всі варіанти ПЛТ можуть ефективно застосовуватись самостійно. Відповідне поширення ПЛТ навряд чи збільшить відбір лікарсько-стійких штамів ТБ. Модальність надання лікування та підтримка прихильності до лікування повинні визначатися насамперед пацієнтом. Незважаючи на застосування кількох методів для покращення прихильності до лікування та його завершення, докази їхньої ефективності залишаються непереконовими (168). Підрахунок таблеток лікарями під час кожного контакту з особою, яка отримує ПЛТ, є недорогим та доцільним процесом, що був пов'язаний зі зниженням ризику ТБ у клінічному дослідженні (117). Цю практику можна включити у послуги з питань ПЛТ. Застосування продуктів у блістерних упаковках замість флаконів з таблетками також може полегшити моніторинг прихильності до лікування.

Керівництва ВООЗ щодо лікування та підтримки пропонують кілька втручань для підтримки прихильності до лікування (169), які також можуть бути застосовані до ПЛТ. Вони включають мережі послуг взаємодопомоги, наставництва та освітні заходи, включаючи консультування, використання електронних моніторів та відеолікування. Національні програми повинні виділяти необхідні фінансові та людські ресурси для зміцнення механізмів прихильності до ПЛТ та не допускати занепокоєння щодо прихильності або відсутності інструментів підтримки прихильності, що можуть стати перешкодою у поширенні послуг з питань ПЛТ.

На прийняття рішення особою з ризиком щодо ПЛТ часто впливає інформація, надана консультантами, медсестрами, лікарями, фармацевтами та іншим медичним персоналом. Щоб повною мірою оцінити обґрунтування ПЛТ, необхідно пояснити такі переваги.

- ПЛТ може стримувати виникнення захворювання на ТБ. Захворювання на ТБ може призвести до тривалого періоду тяжкої хвороби, стійкого ураження органів та передчасної смерті, якщо його не лікувати.
- ПЛТ особливо важливе для людей, у яких є вказані нижче стани, для того, щоб зменшити ризик розвитку захворювання на ТБ:
  - люди з наявністю в анамнезі туберкульозної інфекції;
  - контакти хворих на захворювання на ТБ, особливо діти віком до 5 років;
  - люди, які живуть з ВІЛ, та з іншими медичними станами, які знижують імунітет; та
  - особи, що приймають ліки, які можуть знизити імунітет, такі як препарати ФНП, стероїди.
- Наразі ВООЗ рекомендує ПЛТ з новими препаратами, що скорочують тривалість лікування до  $\leq 3$  місяців, тоді як захворювання на ТБ вимагає  $\leq 4$ –6 місяців лікування, починаючи з 4 препаратів.

Лікарі також повинні попереджати людей про побічні реакції на ПЛТ та ймовірність їхнього виникнення (див. розділ 6). Червоне забарвлення сечі та інших рідин організму під час схеми 3HR, 3HP, 1HP або 4R є нормальним, нешкідливим та оборотним.

### 7.5.2 Надання рекомендацій особам, які отримують ПЛТ

Втручання для забезпечення прихильності та завершення лікування повинні бути пристосовані до конкретних потреб груп ризику та місцевого контексту. Слід підкреслити, що захист від ТБ за допомогою курсу ПЛТ залежить від ступеня прихильності до лікування, хоча занепокоєння щодо повної прихильності не має бути перешкодою. Керівництво ВООЗ щодо лікування та підтримки при ТБ 2022 р. пропонує цифрові та інші втручання для підтримки прихильності до лікування ТБ, що можна застосовувати при ПЛТ (169). Подібним чином передові практики лікування хворих на ТБ включають міркування щодо ПЛТ (170).

Під час надання рекомендацій особам, які отримують ПЛТ, слід враховувати таке:

- Переконатись, що особа, якій призначено ПЛТ, дотримується схеми та розуміє важливість прихильності та завершення лікування для досягнення максимального захисту. Надати інформацію мовою пацієнта та на відповідному рівні грамотності особи.

- Просвітити особу щодо ТБ, ПЛТ та підтримки членів сім'ї або партнера у подібній ситуації («партнер по лікуванню»).
- Пояснити важливість лікування за фіксованим графіком, що полегшить запам'ятовування часу прийому. Час доби можна зафіксувати для щоденних схем, а також час та день тижня для ЗНР.
- Рекомендувати нагадування та пропозиції щодо регулярного прийому, у тому числі
  - електронні нагадування на смартфони: SMS-повідомлення та голосові дзвінки можуть покращити спілкування з особою, яка здійснює догляд, наприклад, при підозрі на токсичність; або
  - пропозиція приймати препарати під час прийому їжі або перед сном (щодня) або під час періодичної діяльності, таких як п'ятнична, суботня або недільна молитва (щотижня). (Телевізійну або радіопрограму не варто рекомендувати як нагадування, оскільки вона може бути перенесена на інший час або можливе відключення електроенергії.)
- Пояснити, що всі препарати необхідно приймати у комбінації та не ділити дозу на кілька годин або днів. Таблетки можна приймати окремо, якщо вся доза буде прийнята протягом 30 хв.
- Пояснити важливість проходження повного курсу лікування для оптимального захисту від ТБ.
- Надати чітку інформацію про побічні реакції на лікарські засоби («побічні ефекти») та ознаки того, що лікування необхідно припинити та звернутись до фахівця у сфері охорони здоров'я. Пояснити важливість повідомлення та звернення за медичною допомогою у разі виникнення будь-якої побічної реакції на лікарські засоби. У більшості випадків буде достатньо лікування симптомів без припинення або відкладення ПЛТ.
- Долучити членів сім'ї та осіб, які здійснюють догляд, до навчання, за можливості. Діти часто переміщуються між домом та медичними закладами, а додатковий персонал та особи, які здійснюють догляд, також можуть бути долучені до підтримки прихильності.
- Отримати згоду особи, яка отримує ПЛТ, її сім'ї, особи, які здійснює догляд, або фахівця у сфері охорони здоров'я щодо особистого плану прихильності до лікування, узгодженого зі схемою. У [вставці 8](#) надано приклад плану, що можна адаптувати до кожного контексту. Для поширення повідомлень можна розробити інформаційні матеріали (листівки, плакати, відеоролики).

Під час кожного контакту з особою, що отримує ПЛТ, лікар повинен:

- посилити розуміння симптомів захворювання на ТБ, причин для ПЛТ та важливості завершення курсу;
- обговорити пункти плану прихильності до лікування з особою, яка отримує ПЛТ, під час кожного візиту, включаючи сприяння лікуванню ТБ та стратегіям оптимізації найкращого часу для прийому препаратів;
- підсилити підтримуючі навчальні повідомлення під час кожного контакту під час лікування;
- задавати питання, давати чіткі, прості відповіді та вказувати номер телефону для інших запитів або консультацій від служб охорони здоров'я;
- виміряти масу тіла та відповідно відкоригувати дозу ПЛТ, особливо для маленьких дітей, оскільки швидке збільшення маси тіла є нормальним явищем для немовлят та маленьких дітей, які потребують коригування дози;
- перевірити наявність ознак або симптомів захворювання на ТБ;
- перевірити наявність побічних реакцій на лікарські засоби та управляти токсичністю або звертатись за спеціальною допомогою;
- визначити причини будь-якої пропущеної дози та надати необхідну підтримку прихильності до лікування;
- продовжувати лікування супутніх захворювань та, за необхідності, проконсультуватися з лікарем;
- запитати про вагітність, годування груддю та використання протизаплідних засобів;
- зареєструвати візит, вживання наркотиків та результати, використовуючи інформацію з окремих медичних карт пацієнтів або форм, передбачених національною програмою; та
- забезпечити конфіденційність при всіх обмінах з особою, яка отримує ПЛТ, та іншими учасниками.

## Вставка 8. Приклад плану прихильності до лікування

- Оцінити розуміння людей або осіб, які здійснюють догляд, про ТБ та ПЛТ.
  - Запитати у людей, що вони знають про туберкульозну інфекцію, захворювання на ТБ та ПЛТ.
  - виправити помилкову думку або неправильну інформацію про ТБ, за необхідності.
- Зрозуміти мотивацію особи до початку ПЛТ.
  - Що мотивує їх залишатися здоровими?
  - З'ясувати, чи готова особа почати ПЛТ, а якщо ні, проконсультувати.
  - Які їхні погляди на розкриття інформації іншим? Чи готові вони розкрити свій статус лікування іншому? Якщо так, то кому?
- Обговорити прийом лікарських засобів
  - Пояснити роль ПЛТ та як слід проводити лікування (щодня або щотижня, протягом 30 хвилин).
  - Переконатись, що людина розуміє можливі побічні реакції на лікарські засоби та що робити, якщо вони виникають.
  - Пояснити, що одночасне застосування звичайних та традиційних препаратів може взаємодіяти з ПЛТ.
  - Для дітей, які перебувають під їхнім наглядом:
    - Пояснити дії, пов'язані з блювотою після прийому ліків та коли потрібно повторити дозу ПЛТ; забезпечити сім'ї додатковими дозами або попросити повідомити про це, якщо виникає така блювота.
    - Пояснити, які типи продуктів можна приймати для маскування смаку подрібнених ліків.
    - Обговорити ранні ознаки гепатотоксичності у дітей.
- Обговорити спосіб життя людини та поради:
  - як обрати час доби або день у тижні (ЗНР) для прийому ліків;
  - звичайний прийом ліків – перед сном, під час прийому їжі або щонеділі (схеми щотижня);
  - нагадування про прийом ліків, наприклад, будильник на смартфоні, графік дня або тижня або ритуал;
  - вибір декількох стратегій або системи нагадування; та
  - низьке споживання алкоголю.
- Планування ПЛТ для сім'ї: якщо використовується контейнер для ліків, обговорити, як організувати ліки в ньому для кожного члена.
- Варіанти підтримки ПЛТ:
  - кращий метод контакту з фахівцем у сфері охорони здоров'я: телефонний дзвінок, візит додому, відвідування клініки, цифрова технологія дотримання;
  - кращий метод контакту, коли пропущені дози ПЛТ – дзвінок на мобільний телефон, візит додому, контакт з членом сім'ї або партнером по ПЛТ;
  - допомога пацієнту прибути для рутинного поповнення ліків;
  - детальна інформація про контактів у разі виявлення небажаних явищ під час ПЛТ; та
  - залучити інші потреби, такі як аліментарна підтримка або інші режими соціальної підтримки в країні.
- Постійна підтримка: Запевнити людей, щоб вони повернулися в будь-який час, якщо вони пропустять дозу ПЛТ або зіткнуться з будь-якими іншими проблемами щодо продовження прийому ліків.

### 7.5.3 Створення сприятливого середовища для покращення прихильності до лікування

Крім консультування осіб, які отримують ПЛТ, та їхніх сімей, оточення людини, яка отримує ПЛТ, повинно покращити досвід лікування.

- Узгодити надання послуг з питань ПЛТ та надати послуги з питань ВІЛ або інші послуги, які особа може отримувати одночасно, включаючи використання моделей DSD та мотиваційне консультування з досвідченими лікарями.
- Визначити відповідного піклувальника, такого як член сім'ї, сусід або колега. Піклувальник повинен пройти консультацію щодо надання допомоги та підтримки. Отримати контактні дані (домашню адресу, номери домашнього та робочого телефонів, номер мобільного телефону, адресу електронної пошти)

прихильника, щоб мінімізувати ризик втрати контакту. Важливо забезпечувати конфіденційність інформації.

- Запланувати особисті зустрічі для осіб, лікування яких перервано або які часто пропускають візити для поповнення ліків. Цифрові технології дотримання, такі як електронні медичні монітори (контейнери з таблетками, оснащені SIM-картками) та відео-терапія, можуть допомогти забезпечити дотримання, коли особисті візити неможливі.
- За можливості, заохочувати або мотивувати осіб залежно від контексту країни та наявності коштів. У деяких країнах поповнюють рахунок на мобільному телефоні («доступний час розмови по телефону»), видають купони в продуктових магазинах або продукті пайки. Не дивлячись на поширеність таких ініціатив, їхній зв'язок із покращеним прихильністю чітко не продемонстрований (171).
- Надати стимули, такі як відшкодування транспортних витрат та вартості телефонних дзвінків, щоб сприяти візитам, залежно від наявності коштів.

Особи, які отримують ПЛТ, повинні відвідувати фахівців у сфері охорони здоров'я через заплановані інтервали, що відповідають контексту країни (раз на 2 тижня, щомісяця, щокварталу). Ці візити можуть здійснюватись в клініках, громаді чи вдома та служать для відпуску лікарських засобів, оцінки прогресу та оновлення записів. Кожен такий контакт – це можливість:

- запитати у людини про прихильність до лікування, а також про стратегії підтримки прихильності; показати, що вам також важливо допомогти їм дотримуватися лікування; обговорити, скільки щоденних або тижневих доз пропущено, і як цього можна уникнути в майбутньому;
- для консультування щодо прихильності відповідно до
  - обговорення виявлених перешкод та пропонування спільних рішень, а також
  - використання мотиваційних методів опитування для поліпшення прихильності (172) («Як ви себе почуваєте, коли пропустили дозу?» «Як ви хочете це змінити?»);
- для перевірки використаних блістерних упаковок та перевірки всіх таблеток, що залишилися, щоб оцінити, чи відповідає кількість таблеток очікуваному застосуванню в інтервалі;
- запитати конкретно про небажані явища та симптоми ТБ;
- перевірити контактну інформацію щодо клінічних записів, включаючи один підтверджений номер мобільного телефону та номер близької контактної особи; та
- оновити систему моніторингу та відмітити особу, що пропустила візит для подальшого спостереження, зателефонувати протягом тижня після пропуску запланованого візиту в клініку, щоб запитати:
  - про небажані явища, симптоми ТБ, вагітність;
  - про доступність ліків; та
  - про наступний візит клініки якомога скоріше.

## 7.5.4 Окремі міркування щодо прихильності серед дітей

Немовлята та діти залежать від осіб, які здійснюють догляд, у застосуванні ліків, і тому перешкоди, з якими стикаються дорослі особи, які здійснюють догляд, можуть бути причиною пропущених доз для дітей. Інші можливі перешкоди:

- відсутність приємних на смак дитячих лікарських форм, що диспергуються в ротовій порожнині, ніж тверді таблетки або навіть подрібнені таблетки, що можна розчинити у воді;
- відсутність переконань серед осіб, які здійснюють догляд, щодо важливості ПЛТ. Лише якщо особи, які здійснюють догляд, та фахівці у сфері охорони здоров'я роблять внесок в успішне проходження ПЛТ, дитина зможе дотримуватись ПЛТ;
- відсутність однієї або кількох відповідних осіб, які здійснюють догляд, серед родичів, оскільки маленькі діти можуть переміщатися між різними будинками; може знадобитись залучення кількох осіб, які здійснюють догляд (бабусь та дідусів, сім'ї батька);
- недостатня обізнаність осіб, які здійснюють догляд, про ТБ та ПЛТ;
- зміни в розпорядку сім'ї або дитини (наприклад, шкільні канікули), які порушують графік лікування; та
- неприйняття авторитету особи, яка здійснює догляд, з боку старших дітей та підлітків.

Стратегії управління та посилення прихильності серед дітей є подібними до стратегій, обговорених вище.

- Пояснити та донести до особи, яка здійснює догляд, та дитини, чому вони повинні пройти повний курс ПЛТ.
- Повідомити їх про наявність дитячих лікарських форми та надати чіткі пояснення та інструкції особам, які здійснюють догляд, щодо розчинення таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, у воді. Художні плакати, роздаткові матеріали та відео можуть стати у нагоді.
- Забезпечити зручний для людини графік відвідувань для поповнення ліків.
- Врахувати причини поганої прихильності до лікування та усунути їх: наприклад, перевезення на великі відстані, сироти, попередні побічні реакції на лікарські засоби або погане здоров'я первинної особи, яка здійснює догляд.
- Надати підліткам розуміння та підтримку прихильності безпосередньо, особливо якщо вони живуть із ВІЛ.
- Для маленьких дітей, які відмовляються приймати ліки:
  - змінити тип їжі, щоб краще замаскувати смак або помістити подрібнені ліки у тверду їжу, яку легко проковтнути як альтернативу змішуванню з водою; або
  - пригостити дитину як винагороду за повний прийом ліків.
- Якщо дитина б'є протягом 30 хвилин після прийому дози, переконатися, що дитина отримує нову дозу. Тому сім'ї повинні отримувати кілька додаткових доз щомісяця. (Програма повинна оцінити розмір таких втрат та відобразити це в планах закупівель.)
- Підготувати план прихильності до лікування з особою, яка здійснює догляд, та попросити її поділитися їм з іншими.
- Переглядати план прихильності до лікування під час кожного візиту, особливо якщо приходить нова особа, яка здійснює догляд.
- Переглядати знання та перешкоди для особи, яка здійснює догляд, під час кожного візиту. Приклади питань, які потрібно задати:
  - Хто є первинною особою, яка здійснює догляд (батько/мати, бабуся/дідуся, тітка/дядько, інша дитина)?
  - Чи дитина іноді спить у будинку іншого члена сім'ї?
  - Чи знає особа, яка здійснює догляд, що лікування проводиться щоденно (ізоніазид, 3HR) або один раз на тиждень (ЗНР) протягом 3-6 місяців?
  - Чи знає особа, яка здійснює догляд, про кількість таблеток для кожного разу?
  - Чи знає особа, яка здійснює догляд, про процедуру введення дитячих лікарських форм, що диспергуються в ротовій порожнині?
  - Чи консультується особа, яка здійснює догляд, щодо важливості прихильності до лікування, побічних реакцій на лікарські засоби, коли звернутися за консультацією до фахівця у сфері охорони здоров'я та що робити, коли дитина б'є після прийому ліків?

Органи управління та спонсори повинні підтримати систематичний моніторинг та оцінку програмного управління ПЛТ та генерувати стратегічну інформацію.

# Час зробити внесок у програмне забезпечення для реєстрації та звітування про послуги з питань ПЛТ.





# 8. Моніторинг і оцінка

## Ключові моменти

- Моніторинг і оцінка (МіО) відіграють важливу роль у догляді за пацієнтами та в оцінці національних програм та глобальних заходів реагування. Створення показників є критичною кінцевою точкою для реєстрації та звітування. Традиційно це проводиться щоквартально на регіональному та національному рівнях, залежно від кількості осіб, що проходять моніторинг.
- Підтримуючий нагляд передбачає перевірку якості реєстрації та звітування даних, включаючи перевірку та валідацію матеріалів справ особи та інструментів збору даних на предмет валідності та повноти реєстрації.
- Міністерства охорони здоров'я та національні програми повинні інтегрувати МіО для ПЛТ в національну систему медичної інформації. Створення паралельної та окремої системи збору даних та звітності для ПУПЛТ не потрібне. Цифрові інструменти, такі як додаток Prevent TB, можуть відображати дані, необхідні для моніторингу ПЛТ та реєстрації небажаних явищ.

## 8.1 Роль МіО

МіО відіграють важливу роль у догляді за пацієнтами та в оцінці національних програм та глобальних заходів реагування (рис. 11). Точна реєстрація та звітування про програмні дані інформує керівників про негайні висновки та результати програмних послуг, а також про більший вплив ресурсів, вкладених у програму. Якщо доступ до послуг належний, якщо дії здійснюються своєчасно, і якщо досягнуто очікуваних результатів, то дуже ймовірно, що загальні цілі також будуть досягнуті. При належному впровадженні МіО повинні надавати лікарям та керівникам програм інформацію про кількість контактів хворого на ТБ та кількість контактів, які пройшли ефективне обстеження, або кількість людей, яким було запропоновано ПЛТ в клініці АРТ та які розпочали його, та кількість людей, які розпочали та завершили ПЛТ.

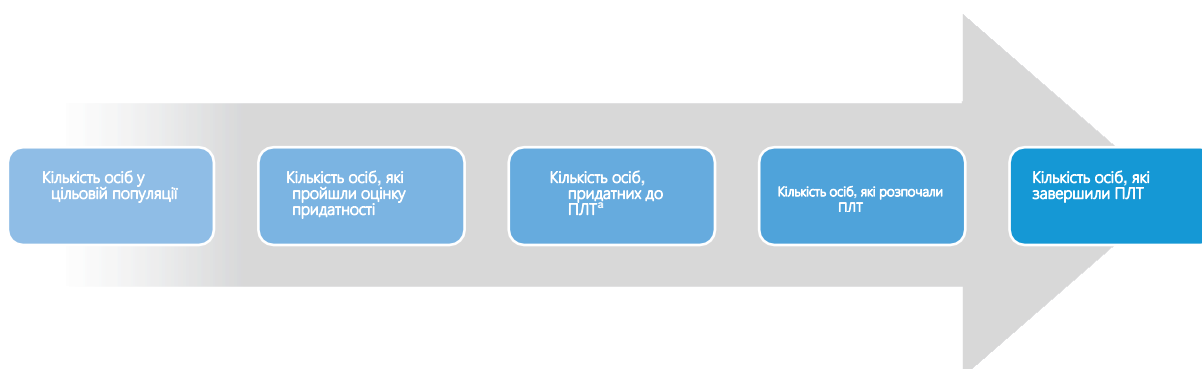
**Рис. 11. Використання даних про стан здоров'я на різних рівнях системи охорони здоров'я**



## 8.2 Моніторинг в рамках ПУПЛТ

Оскільки деякі заходи в рамках ПМТП, таких як дослідження контактів та профілактичне лікування людей, які живуть з ВІЛ, збігаються зі скринінгом на ТБ та включають однакові групи ризику, МіО необхідно узгодити, щоб сприяти співпраці та обмежити повторення. Важливо гарантувати систематичне виявлення осіб з найбільшим ризиком ТБ, а після виключення захворювання на ТБ, запропонувати ПЛТ для покращення як стану здоров'я пацієнта, так і загального тягаря захворювання. Програмне впровадження та поширення ПЛТ потребує посилення кожного елемента в каскаді допомоги, починаючи з виявлення цільової популяції до надання та продовження ПЛТ (рис. 12).

**Рис. 12. Критична кількість осіб для моніторингу на різних етапах ПЛТ**



ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу.

<sup>а</sup>При застосуванні РГ ОГК та тестів на виявлення туберкульозної інфекції це означає кількість осіб без клінічних ознак захворювання на ТБ; за наявності РГ ОГК та тестів на виявлення туберкульозної інфекції це означає кількість осіб без клінічних або рентгенологічних ознак захворювання та з позитивним результатом тесту на виявлення туберкульозної інфекції. У деяких осіб з ризиком ПЛТ може бути протипоказано.

## 8.2.1 Показники для моніторингу в рамках ПУПЛТ

Створення показників є критичним моментом для реєстрації та звітування. Традиційно це проводиться раз на 3 місяці на регіональному та національному рівнях, залежно від кількості осіб, що проходять моніторинг. Дані про послуги з питань ПЛТ збираються через регулярні проміжки часу та надсилаються для здійснення прогресу моніторингу. За наявності електронної ситуаційної системи даних, що охоплює всю країну, дані на нижчих рівнях можна збирати з будь-якою необхідною частотою для оцінки ефективності програми.

Див. принципи оцінки кількості осіб, придатних до ПЛТ, у вставці 9.

### Вставка 9. Розрахунок кількості осіб, придатних до ПЛТ

Кількість осіб, придатних до ПЛТ, є стратегічною інформацією для керівників програм для обґрунтованого розподілу людських ресурсів, замовлення достатньої кількості ліків та оцінки інших елементів управління логістикою. Більшість осіб, придатних до ПЛТ, поділяються на дві групи – ВІЛ-інфіковані та контакти хворих на ТБ. Їхню кількість можна розрахувати таким чином:

**Люди, які живуть з ВІЛ:** кількість отримано або з розрахункової кількості людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, або з даних програми щодо таких субпопуляцій:

- загальна кількість ЛЖВІЛ, які отримують АРТ, в кінці звітного періоду,
- [мінус] загальна кількість ЛЖВІЛ, які зараз проходять лікування захворювання на ТБ або скринінг на захворювання на ТБ,
- [мінус, за можливості] загальна кількість – або оцінка – ЛЖВІЛ, які раніше пройшли ПЛТ протягом часу відповідно до національної політики (або які наразі отримують ПЛТ) та
- [мінус, за можливості] загальна кількість – або оцінка – ЛЖВІЛ, не придатних до ПЛТ через супутні захворювання або протипоказання (наприклад, активний гепатит, хронічний алкоголізм, застосування інших потенційно гепатотоксичних ліків, таких як невірапін, нейропатія), або рішення про відмову.

Якщо достовірних даних немає, слід здійснити оцінку шляхом обговорення з клінічним персоналом.

**Контакти хворих на ТБ:** кількість заснована на розрахунковій кількості побутових контактів хворих на ТБ легень у країні. Оцінка також вимагає включення таких демографічних даних:

- середній розмір сім'ї та частка популяції віком 0-4 роки (демографічні показники для країн щороку оновлюються Світовим банком (173)). Наприклад, якщо в минулому році в країні було 20 000 випадків ТБ легень, середній розмір сім'ї становить 5, а 16 % населення країни – це діти віком до 5 років, тоді очікується 100 000 контактів, з них 16 000 віком 0-4 років. Цю загальну кількість можна скоригувати у бік зменшення, оскільки деякі хворі на ТБ легень проживатимуть в одній сім'ї, деякі з контактів потребуватимуть лікування ТБ, а деякі з контактів матимуть ВІЛ та отримуватимуть АРТ, а це входить до оцінки.
- [мінус, за можливості] Загальна кількість – або приблизна частка – людей, які вибули або мають протипоказання до ПЛТ.

**Особи з інших груп ризику:** клінічна група ризику, ув'язнені, іммігранти, фахівці у сфері охорони здоров'я та інші особи, придатні до ПЛТ. Дані необхідно збирати з лікарень, в'язниць, центрів тестування та інших джерел.

Перед тим, як замовити ліки, важливо врахувати доцільність. Наприклад, за відсутності системи дослідження контактів необхідно встановити реалістичну короткострокову ціль, одночасно посилюючи потенціал. Важливо знати, яку частку ЛЖВІЛ, які отримують АРТ, можна досягти національними програмами боротьби з ВІЛ та ТБ (особливо там, де є активний приватний сектор). Якщо доступно більше однієї схеми ПЛТ, програмі необхідно розподілити кількість осіб, яким призначили різні методи лікування.

У [Таблиці 10](#) вказані мінімальні показники для ПУПЛТ, що необхідно виміряти. Програма також може здійснювати моніторинг інших заходів, таких як охоплення тестуванням на виявлення туберкульозної інфекції серед людей, яким призначено тестування, під час перевірки придатності до тестування. Використання показників своєчасності скринінгу та впровадження ПЛТ серед побутових контактів хворих на ТБ легень обговорюється у [розділі 2 \(Вставка 1\)](#).

## 8.2.2 Вимоги щодо даних для моніторингу в рамках ПУПЛТ на рівні пацієнта

Мінімальний набір змінних, що пропонується зібрати на рівні пацієнта, наведено у [вставці 10](#). Більш розширений перелік змінних наведено у [Додатку 6](#), що допомагає програмам організувати дослідження контактів нульового пацієнта з ТБ вдома або в інших місцях.

### **Вставка 10. Змінні, що необхідно зібрати на рівні**

#### **пацієнта Оцінка осіб, придатних до ПЛТ**

##### **Контакти хворих на ТБ**

- ідентифікатор контакту (або прізвище та ім'я)
- ідентифікатор нульового пацієнта з ТБ (прізвище та ім'я або реєстраційний номер ТБ)
- демографічні дані (вік, стать)
- результат скринінгу на ТБ або тесту на виявлення інфекції (за наявності)
- дата, коли визначено придатність до ПЛТ
- рішення про призначення ПЛТ (так; якщо ні, то чому<sup>а</sup> (відмовлено, медичні протипоказання)?)

##### **Люди, які живуть з ВІЛ, та інші групи ризику**

- ідентифікатор особи з ризиком (або прізвище та ім'я)
- категорія групи ризику (ВІЛ, інше)
- демографічні дані (вік, стать)
- результат скринінгу на ТБ або тесту на виявлення інфекції (за наявності)
- дата, коли визначено придатність до ПЛТ
- рішення про призначення ПЛТ (так; якщо ні, то чому<sup>а</sup> (відмовлено, медичні протипоказання)?)

##### **Початок та завершення ПЛТ**

- ідентифікатор особи, яка отримує ПЛТ (посилання на набір даних для контактів та інших груп ризику)
- призначена схема ПЛТ (наприклад, ЗНР, ЗНР, 6Н)
- дата початку ПЛТ
- дата завершення ПЛТ

<sup>а</sup>Зареєстровано лише за умови наявності стандартного кодування та використання електронного інструменту. Див. [Додаток 6](#) для отримання інформації про більш повну форму збору даних для нульових пацієнтів з ТБ та їхніх контактів.

Таблиця 10. Показники для моніторингу в рамках ПУПЛТ

Показник	Визначення	Чисельник	Знаменник	Примітка
Охоплення дослідження контактів	Кількість контактів особи з бактеріологічно підтвердженим ТБ, які пройшли скринінг на захворювання на ТБ, з придатних до лікування, виражається у відсотках	Загальна кількість контактів особи з бактеріологічно підтвердженим ТБ, які пройшли скринінг на захворювання на ТБ та туберкульозну інфекцію під час звітного періоду	Загальна кількість контактів осіб з бактеріологічно підтвердженим ТБ під час звітного періоду	Дослідження контактів виявляє осіб, що нещодавно контактували із хворими на ТБ, з високим ризиком розвитку захворювання на ТБ. Ця діяльність недостатньо впроваджена у багатьох країнах та повинна бути терміново покращена для досягнення цілей UNHLM. Це також є одним з перших 10 показників Стратегії подолання туберкульозу ВООЗ. Контакти хворих на МР/Риф-ТБ, повинні бути включені.
Охоплення ПЛТ	Кількість осіб, які розпочали ПЛТ, з придатних до лікування, виражається у відсотках.	Загальна кількість осіб, придатних до ПЛТ, які розпочали лікування протягом звітного періоду	Загальна кількість осіб, придатних до ПЛТ протягом звітного періоду	Цей показник (також його називають показником <i>початку ПЛТ</i> ) повинен включати всіх осіб, які, згідно з національною політикою, мають ризик та придатні до ПЛТ, у т.ч. контакти хворих на МР/Риф-ТБ. Аналіз тенденції часу чисельника дає інформацію про траєкторію поширення ПЛТ, а значення у чисельнику допомагають оцінити прогрес у досягненні цілей UNHLM. Дизагрегація за ЛЖВІЛ (нещодавно або наразі зараховані до АРТ), контакти віком до/від 5 років, дозволяє звітувати до ВООЗ для моніторингу цілей UNHLM. Дизагрегація за схемою ПЛТ (наприклад, ЗНР, ЗНР, 6Н, 6Lfx) допомагає оцінити охоплення нових схем та управління закупівлями та ланцюгами поставок. Дизагрегація за схемами тривалістю від 6 місяців серед коротших схем для оцінки завершення ПЛТ у групах протягом практичного періоду часу.

ЗНР – щотижневий прийом рифапентину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців; ЗНР – щоденний прийом рифампіцину плюс ізоніазиду протягом 3 місяців; 6Н – щоденна монотерапія ізоніазидом протягом 6 місяців; 6Lfx – щоденна монотерапія ізоніазидом протягом 6 місяців; АРТ – антиретровірусна терапія; МР/Риф-ТБ – мультирезистентний/рифампіцин-резистентний туберкульоз; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу; UNHLM – нарада високого рівня ООН з туберкульозу.

<sup>3</sup>Див. текст та Таблицю 9 щодо запропонованих порогових показників завершення за схемою.

Програми можуть збирати додаткові дані для перегляду певних програмних аспектів, таких як прихильність до лікування. Якщо безпеку лікарських засобів неможливо задовольнити за допомогою рутинних систем фармаконагляду, також можуть бути включені дані про побічні реакції на лікарські засоби (частота, системно-органний клас, тяжкість/серйозність та реакція на відміну/пробне поновлення прийому препарату). Слід звернути увагу на те, щоб не переважувати систему збору даних деталями, які систематично не використовуються для догляду за пацієнтами та програмного управління. Це може виникнути, коли встановлені електронні системи даних, але цього слід уникати, оскільки це марно витрачає ресурси та мотивацію персоналу.

У місцях, де все ще впроваджуються рутинні заходи з МіО за мінімальними показниками, міністерства охорони здоров'я та національні програми можуть розглянути періодичний аналіз медичних карт пацієнтів, який можна здійснити за допомогою простого методу вибірки. Під час такого опитування також можна оцінити прихильність до лікування та безпеку лікарського засобу. У багатьох умовах службові дані щодо ЛЖВІЛ, які отримують АРТ, фіксуються в електронних системах даних, що дозволяють проводити різноманітні аналізи, використовуючи ідентифікаційний номер пацієнта (ІН) в різних системах даних (наприклад, когортний аналіз ЛЖВІЛ, щойно зарахованих до програми лікування ВІЛ, які пройшли скринінг на ТБ, оцінку на придатність до ПЛТ, розпочали та завершили ПЛТ). Наявність ІН дозволяє уникати надмірного дублювання записів та підвищує надійність даних для програмного управління.

## 8.3 Моніторинг завершення ПЛТ

Важливо контролювати завершення ПЛТ як для індивідуального догляду, так і для програмного управління. Електронний інструмент збору даних повинен реєструвати деталі результатів лікування для кожної особи, що почала ПЛТ. ПЛТ можна вважати завершеним, якщо особа прийняла принаймні 80 % доз протягом очікуваної тривалості схеми, а інші дози – протягом тривалого часу, аналогічного одній третині нормальної тривалості, тавилікувалась або не має симптомів протягом усього періоду. У [Таблиці 10](#) показано, як ці терміни застосовуються до всіх рекомендованих схем. Інші результати ПЛТ для покращення програмного застосування представлені у [розділі 7](#).

### 8.3.1 Інструменти реєстрації даних

У національних програмах боротьби з ТБ та ВІЛ використовуються медичні картки пацієнтів, анамнез, матеріали справ або електронні медичні карти пацієнтів як джерела даних для інформування про послуги з питань ПЛТ. Проблеми поширення послуг з питань ПЛТ передбачають потребу в різних даних, які часто доступні лише в паперових документах, та в участі багатьох лікарів. Програми для моніторингу в рамках ПУПЛТ, як правило, збирають дані на папері, наприклад, списки контактів, досліджених вдома, або додаткові колонки в реєстрі АРТ для запису ПЛТ, що почалось у ЛЖВІЛ. Ці інструменти періодично переглядаються для отримання показників і, як правило, вимагають обчислення вручну. Друк та оновлення паперових записів посилює тягар для фахівців у сфері охорони здоров'я.

Дані програм боротьби з ТБ щодо хворих на ТБ, які потребують лікування, включаючи АРТ, реєструються в електронному вигляді та використовуються для створення показників МіО, а також для відстеження відповідей пацієнтів. Однак багато програм ще розробляють систематичні механізми електронного збору даних для створення показників. ВООЗ сприяє розробці існуючих або нових електронних систем для збору даних, необхідних для лікування та моніторингу в рамках ПУПЛТ для автоматичного генерування показників. Ручні пристрої, такі як смартфони, особливо підходять, оскільки вони можуть збирати дані з різних сайтів, що є важливими для діяльності ПУПЛТ, чи то в будинку нульового пацієнта, в клініці АРТ, лікарні або в центрі охорони праці/імміграції (див. [вставку 11](#)).

### Вставка 11. **Prevent TB:** прототип мобільного додатку для підтримки ПУПЛТ та скринінгу

Мобільний додаток Prevent TB було розроблено ВООЗ для збору даних, необхідних для відстеження діяльності зі скринінгу та ПЛТ, у т.ч. прихильності до лікування та небажаних явищ (53). Додаток доступний для смартфонів iOS та Android та сумісний з програмним забезпеченням District Health Information 2 (<https://www.dhis2.org/>). Він розроблений, щоб допомогти фахівцям у сфері охорони здоров'я зібрати необхідні для людини дані та візуалізувати їх в інтернет-панелі для моніторингу в режимі реального часу. Інструмент використовується в країнах з великим тягарем ТБ як окрема система або як інтегрована складова їхніх інформаційних систем з ТБ. Незважаючи на те, що додаток Prevent TB доступний безкоштовно, будь-яка адаптація у країні вимагає підтримки для підвищення кваліфікації персоналу та роботи над програмним забезпеченням, включаючи переклад на офіційну мову та розміщення даних.

Зважаючи на збільшення кількості людей, які проходять оцінку придатності до ПЛТ, велику кількість доступних схем ПЛТ та важливість дизагрегації різних субпопуляцій, важливо робити внесок в системи електронного документування для точної кількісної оцінки та закупівлі витратних матеріалів. Інформація також корисна для планування людських та фінансових ресурсів. Із збільшенням глобального доступу до обладнання, програмного забезпечення та підключення, моніторинг ефективності складових ПУПЛТ в режимі реального часу стає доступнішим. Спеціальний персонал з МіО повинен бути призначений та навчений координувати та посилювати потенціал на національному та субнаціональному рівнях для використання даних для прийняття рішень. Країни повинні виділити кошти на цифровий збір даних та звітування та запитати фінансування у спонсорів, за необхідності.

#### 8.3.2 Конфіденційність даних

Забезпечення оптимального ПЛТ та догляду передбачає розкриття особистої інформації системі охорони здоров'я. Ця інформація з обмеженим доступом повинна оброблятися з максимальною конфіденційністю відповідно до професійного кодексу поведінки. Її слід повідомляти лише особам, які потребують знань, як правило, з особами, які надають безпосереднє лікування. Усі документи, що містять конфіденційну інформацію, повинні надійно зберігатися. Повторну та непотрібну інформацію на папері слід знищувати, якщо вона більше не потрібна. Комп'ютеризовані бази даних, що містять конфіденційну інформацію, повинні бути захищені закодованими паролями та шифруванням, при цьому деякі користувачі мають права доступу. Записи можуть бути негайно видалені після збору даних. Особисті дані потрібно видалити якомога швидше під час збору даних або звітування, якщо вони більше не потрібні для звітування. Слід з обережністю звертатись до інших служб та передавати інформацію про особу з одного медичного закладу до іншого (вручну або в електронному вигляді). Кожна програма повинна розробити політику для забезпечення конфіденційності персональних даних, і якщо існує національна політика, її слід застосовувати у всіх частинах галузі охорони здоров'я. Інформація про опрацювання цих даних повинна бути частиною консультування, яке надається особам, яким пропонують ПЛТ. Так як вони мають право відмовитися від ПЛТ, їхнє рішення про використання їхньої особистої інформації також повинно бути дотримано.

## 8.4 Підтримуючий нагляд

Належний підтримуючий нагляд є важливим елементом рутинного МіО як у центральних, так і в районних медичних закладах. Підтримуючий нагляд передбачає перевірку якості реєстрації та звітування даних, включаючи перевірку та валідацію матеріалів справ особи та інструментів збору даних на предмет валідності та повноти реєстрації. Національні програми можуть надати стандартний контрольний перелік для оцінки якості даних та їхнє впровадження протягом каскаду допомоги, починаючи від виявлення цільової популяції до початку та завершення ПЛТ. Частота підтримуючого нагляду залежить від ресурсів та вимог, та може знадобитись більш ретельний моніторинг для забезпечення якості даних при нещодавньому впровадженні ПУПЛТ. Контрольні візити також можуть бути джерелом даних для звітування NMIS. Принаймні раз на рік наглядова група повинна проводити аудит якості даних у системах рутинного моніторингу. Вона повинна залучати членів програм боротьби з ТБ та ВІЛ та, можливо, інших (таких як служби охорони здоров'я ув'язнених, охорони праці).

Національні програми зобов'язані дбати про людей, які мають ризик ТБ, рекомендуючи їм робити усвідомлений вибір щодо ПЛТ, відстоюючи їхні права та прагнучи захистити їх від стигми.

## Час виступати проти стигми та дискримінації.





# 9. Проблеми етики та профілактичне лікування туберкульозу

## Ключові моменти

- Оскільки ПЛТ призначають відносно здоровим людям без симптомів, співвідношення користь/ризик відрізняється від такого у людей, які отримують лікування ТБ.
- Консультування та інформована згода перед призначенням ПЛТ мають першочергове значення для захисту прав людини та дозволяють особам, придатним до ПЛТ, зробити усвідомлений вибір із чітким розумінням можливих переваг та ризиків лікування. Конфіденційність та захист особистих даних є важливими.
- Послуги з питань ПЛТ повинні поважати права людини та забезпечувати відповідні гарантії на законному, політичному та практичному рівні, щоб зменшити стигму, дискримінацію, порушення тілесної недоторканості або обмеження свободи пересування.
- Такі втручання, як покриття соціальних та економічних витрат, пов'язаних з ПЛТ, мінімізація кількості візитів до медичних закладів, надання допомоги в громаді та забезпечення доступу до коротших, безпечніших схем ПЛТ, можуть мінімізувати тягар для людини, яка отримує ПЛТ.

Загалом, лише 5-10 % людей, заражених *M. tuberculosis*, захворюють на ТБ у певний період свого життя, але ризик значно вищий для деяких груп, таких як люди, які живуть з ВІЛ, контакти молодого віку та люди, які нещодавно заразились. Оскільки лікування завжди несе певний ризик побічних реакцій на лікарські засоби, важливо оцінити можливі переваги та недоліки перед ПЛТ. Рутинне тестування та лікування повинні обмежуватися тими групами, де виявлений ризик прогресування від туберкульозної інфекції до захворювання на ТБ. ПЛТ не рекомендується для змішаної популяції.

ПЛТ дають особам, що не хворіють і не мають інфекції. Ця основна відмінність від лікування захворювання на ТБ змінює етичні зобов'язання, які накладаються, коли стан загрожує здоров'ю зараженої особи та громадськості (174). Рішення про ПЛТ необхідно завжди приймати з повною обізнаністю та без примусу. Люди, яким пропонують ПЛТ, мають право відмовитись або припинити ПЛТ після початку лікування. Надання ПЛТ завжди має базуватися на правах людини та повазі до людей (108). Відсутність негайного ризику передачі робить неетичним обмеження пересування хворих на ТБ, які відмовляються від лікування.

Керівництво з етики ВООЗ щодо туберкульозу чітко визначає, що ПЛТ не має бути обов'язковим (174). Національні програми повинні покращувати послуги консультування для придатних пацієнтів, щоб забезпечити ефективну та адекватну інформацію щодо захисту, невизначеності та ймовірних небажаних явищ. Про ризики та невизначеності слід повідомляти в належній системі надання інформації. Слід запитувати регулярний зворотний зв'язок, щоб управляти впровадженням програми. Консультування та інформована згода реципієнтів ПЛТ повинні реєструватись та систематично контролюватись для забезпечення ефективного впровадження. Проактивні заходи, включаючи рутинний клінічний та лабораторний моніторинг (за показанням), повинні стати невід'ємною частиною ПУПЛТ, щоб гарантувати, що пацієнти будуть у безпеці протягом усього ПЛТ.

## 9.1 Інформована згода

Пряма згода, як правило, потрібна для ПЛТ, оскільки особа не несе безпосереднього ризику для інших, а потенційні вигоди є конкретно обумовленими і їх можуть переважати ризики заподіяння шкоди для деяких осіб. Як правило, лікар має професійне зобов'язання на це. Місцева практика визначає, чи надається інформована згода у письмовому або іншому вигляді. Інформована згода вимагає належного інформування про можливість побічних реакцій на лікарські засоби та шанси зниження ризику ТБ. Ключові повідомлення, які повинна враховувати людина, яка розглядає ПЛТ:

- За відсутності конкретних факторів ризику у більшості людей, що страждають на туберкульозну інфекцію, не відбудеться прогресування до захворювання на ТБ.
- Низька прогностична цінність поточних тестів для визначення прогресування від туберкульозної інфекції до захворювання на ТБ знижує впевненість у ефективності ПЛТ для конкретної особи.
- Наразі немає тестів, щоб встановити, що ПЛТ є успішним для людини.
- Існує дуже низький ризик виникнення медикаментозної резистентності при призначенні ПЛТ хворим на ТБ.
- Хоча ПЛТ захищає людей від захворювань, спричинених наявною туберкульозною інфекцією, після ПЛТ можлива реінфекція.

Медсестри та інші фахівці у сфері охорони здоров'я першої лінії можуть пройти навчання, щоб консультувати людей щодо ПЛТ, варіантів лікування та тлумачення результатів тестування на виявлення туберкульозної інфекції або захворювання на ТБ. Інформація повинна включати не лише переваги та ризики для окремих осіб, але й наслідки ПЛТ для сім'ї пацієнта та громади. Усі повідомлення повинні надаватись відповідно до культури та мови пацієнта.

## 9.2 Рівність, стигма та права людини

Пацієнтоорієнтоване ПЛТ має надаватись на справедливій основі та враховувати права маргіналізованих та вразливих груп населення. Основна увага приділяється аспектам втручання ПЛТ у права людини, щоб забезпечити відповідні гарантії на законному, політичному та практичному рівні для мінімізації додаткової стигми, дискримінації, порушення тілесної недоторканності або обмеження свободи пересування. Особи, яким пропонували тестування та лікування, повинні добре розуміти пов'язані з ними невизначеності, щоб мати можливість брати участь у прийнятті рішень щодо варіантів лікування.

Ризик захворювання на ТБ є вищим серед осіб, які вже знаходяться в маргіналізованій групі населення, і, крім того, існує велика ймовірність проживання у місцях скупчення людей з поганими заходами боротьби з інфекцією. Доступ до скринінгу на ТБ та ПЛТ для цих груп повинен бути пріоритетним для підвищення справедливості, прав людини та солідарності. Необхідно докласти зусиль для подолання існуючих нерівностей у доступі до послуг та дотримання прав людини, щоб уразливість цільових груп не перешкоджала їх доступу до скринінгу та лікування та не порушувала їхні права.

ПЛТ може збільшити психологічне навантаження та занепокоєння людини, яка отримує лікування. Крім того, вони можуть зіткнутись зі стигмою або дискримінацією (175). ПЛТ також несе фінансові наслідки для тестування, прихильності до лікування та догляду. Таким чином, будь-які послуги з питань ПЛТ, особливо для вразливих груп населення, таких як ув'язнені, повинні включати заходи з мінімізації ризику стигми, захисту конфіденційності персональних даних та надання інформованої згоди; підтримка також може знадобитися для покриття соціальних та фінансових витрат, пов'язаних із скринінгом та лікуванням. Інші втручання можуть сприяти мінімізації навантаження на особу, яка отримує ПЛТ, наприклад, вимагають лише одного візиту до медичного закладу або медичного обслуговування за місцем проживання та доступу до коротшої та безпечнішої схеми ПЛТ.

### 9.2.1 Обов'язковий скринінг на ТБ на кордоні

Мігранти, які проходять скринінг на ТБ, також можуть автоматично пройти скринінг на туберкульозну інфекцію. Скринінг на будь-який стан завжди має проводитися для надання відповідної медичної допомоги, а не депортації чи заборони на в'їзд до країни. Оскільки туберкульозна інфекція вказує на можливий майбутній ризик для невеликої кількості людей,

відмова або відкладання імміграції лише на підставі зараження є не виправданими та неетичними. Статус особи – позитивний результат тесту на виявлення туберкульозної інфекції або отримання ПЛТ – не повинен впливати на процедуру імміграції. Це слід відобразити в чинних законах чи інших політичних положеннях. Люди повинні проходити тест на виявлення туберкульозної інфекції та отримувати ПЛТ, суворо дотримуючись прав людини та етичних міркувань.

### 9.2.2 Скринінг фахівців у сфері охорони здоров'я

У фахівців у сфері охорони здоров'я підвищений ризик виникнення туберкульозної інфекції та/або захворювання на ТБ, коли заходи боротьби з інфекцією не є ефективними. Фахівці у сфері охорони здоров'я мають право працювати в безпечному робочому середовищі. Вони також зобов'язуються мінімізувати ризик заподіяння шкоди людям, яким вони надають допомогу. Будь-який розгляд обов'язкових скринінгів повинен враховувати тягар на фахівців у сфері охорони здоров'я та потенційні ризики для інших. Політика повинна бути заснована на оцінці ймовірності передачі (наприклад, для фахівців у сфері охорони здоров'я у клініках або амбулаторіях із більшим впливом на них самих або їхніх пацієнтів) та ймовірності того, що пацієнти захворіють на ТБ (наприклад, для фахівців у сфері охорони здоров'я, які працюють з пацієнтами з ослабленим імунітетом, які мають вищий ризик захворювання на ТБ після зараження). Якщо фахівці у сфері охорони здоров'я піддаються ризику зараження ТБ через професійну діяльність або проходять скринінг та лікування ЛБ або ПЛТ, система охорони здоров'я зобов'язана максимально полегшити тягар, наприклад, пропонуючи безкоштовні послуги скринінгу та ПЛТ. Крім того, важливо робити внесок в заходи боротьби з інфекцією, щоб знизити ризики для фахівців у сфері охорони здоров'я, пацієнтів та громади в цілому. Будь-яке рішення про здійснення періодичного скринінгу на туберкульозну інфекцію та/або захворювання на ТБ серед фахівців у сфері охорони здоров'я завжди має ґрунтуватися на високоякісних доказах ризику передачі та користі для фахівців у сфері охорони здоров'я та інших потенційно заражених осіб.

### 9.2.3 Залучення громадськості

Залучення задіяних громад до розробки та оцінки політики може забезпечити врахування їхніх поглядів та досвіду та реагування на будь-які несподівані наслідки для політики. Задіяні громади, включаючи людей, які отримують ПЛТ, та людей з наявністю в анамнезі ТБ, також можуть зробити свій внесок у комунікаційні стратегії ПЛТ та поширення знань про ПЛТ. Політика завжди повинна бути заснована на поточних та відповідних доказах.

# Список літератури

1. 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.
2. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900655. doi:10.1183/13993003.00655-2019.
3. 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.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974 Feb;99(2):131–8. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a121593.
5. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ.* 2018;362:k2738. doi:10.1136/bmj.k2738.
6. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol.* 2011;40(4):964–70. doi:10.1093/ije/dyr058.
7. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>).
8. Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries (WHO/HTM/TB/2014.13). Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/132231/1/9789241507707\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/132231/1/9789241507707_eng.pdf)).
9. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>).
10. The second United Nations high-level meeting on TB: new global pledge to end the TB epidemic. declaration on TB. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/featured-topics/un-declaration-on-tb>).
11. Funding a tuberculosis-free future: an investment case for screening and preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240091252>).
12. Vesga JF, Mohamed MS, Shandal M, Jabbour E, Lomtadze N, Kujane M et al. The return on investment of scaling tuberculosis screening and preventive treatment: a modelling study in Brazil, Georgia, Kenya, and South Africa. *medRxiv.* 2024.03.12.24303930 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.03.12.24303930v1>).
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/378536>).
14. Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://iris.who.int/handle/10665/258734>).
15. Oxlade O, den Boon S, Menzies D, Falzon D, Lane MY, Kanchar A et al. TB preventive treatment in high- and intermediate-incidence countries: research needs for scale-up. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(10):823–31. doi:10.5588/ijtld.21.0293.

16. 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.
17. 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>).
18. 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.
19. Integrated Health Tool for TB. Geneva: World Health Organization (<https://tb.integratedhealthtool.org/>).
20. 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.
21. 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.
22. Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis.* 2017;49(3):161–9. doi:10.1080/23744235.2016.1262059.
23. 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](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf)).
24. Cotton MF, Schaaf HS, Lottering G, Weber HL, Coetzee J, Nachman S et al. Tuberculosis exposure in HIV-exposed infants in a high-prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(2):225–7. PMID:18230259.
25. Cranmer LM, Kanyugo M, Jonnalagadda SR, Lohman-Payne B, Sorensen B, Maleche Obimbo E et al. High prevalence of tuberculosis infection in HIV-1 exposed Kenyan infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(4):401–6. doi:10.1097/INF.0000000000000124.
26. Kali PBN, Gray GE, Violari A, Chaisson RE, McIntyre JA, Martinson NA. Combining PMTCT with active case finding for tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(3):379–81. doi:10.1097/01.qai.0000218434.20404.9c.
27. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, Coggin W, Blazes D, Bishai WR et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. *AIDS.* 1999;13(14):1899–904. doi:10.1097/00002030-199910010-00012.
28. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Tuberculosis Trials Consortium. Lancet.* 1999;353(9167):1843–7. doi:10.1016/S0140–6736(98)11467–8.
29. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med.* 1993;328(16):1137–44. doi:10.1056/NEJM199304223281601.
30. Crampin AC, Mwaungulu JN, Mwaungulu FD, Mwafulirwa DT, Munthali K, Floyd S et al. Recurrent TB: relapse or reinfection? The effect of HIV in a general population cohort in Malawi. *AIDS.* 2010;24(3):417–26. doi:10.1097/QAD.0b013a32832f51cf.
31. Narayanan S, Swaminathan S, Supply P, Shanmugam S, Narendran G, Hari L et al. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *J Infect Dis.* 2010;201(5):691–703. doi:10.1086/650528.
32. Chaisson RE, Churchyard GJ. Recurrent tuberculosis: relapse, reinfection, and HIV. *J Infect Dis.* 2010;201(5):653–5. doi:10.1086/650531.

33. Naidoo K, Dookie N. Insights into recurrent tuberculosis: relapse versus reinfection and related risk factors. In: Kayembe JMN, editor. Tuberculosis. London: IntechOpen; 2018. doi:10.5772/intechopen.73601.
34. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;41(1):140–56. doi:10.1183/09031936.00070812.
35. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(6):359–68. doi:10.1016/S1473–3099(08)70071–9.
36. Gupta A, Swindells S, Kim S, Hughes MD, Naini L, Wu X et al. Feasibility of identifying household contacts of rifampin- and multidrug-resistant tuberculosis cases at high risk of progression to tuberculosis disease. *Clin Infect Dis*. 2020;70(3):425–35. doi:10.1093/cid/ciz235.
37. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10228):973–84. doi:10.1016/S0140–6736(20)30166–5.
38. Lung T, Marks GB, Nhung NV, Anh NT, Hoa NLP, Anh LTN et al. Household contact investigation for the detection of tuberculosis in Vietnam: economic evaluation of a cluster-randomised trial. *Lancet Glob Health*. 2019;7(3):e376–84. doi:10.1016/S2214–109X(18)30520–5.
39. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – infection prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/372738/9789240078154-eng.pdf>).
40. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/376549>).
41. TB DIAH eLearning Portal. TB contact investigations for frontline workers. (<https://training.tbdiiah.org/>)
42. Harries AD, Nair D, Thekkur P, Ananthakrishnan R, Thiagesan R, Chakaya JM et al. TB preventive therapy: uptake and time to initiation during implementation of '7–1–7.' *Int J Tuberc Lung Dis Open*. 2024;1(4):189–91. doi: 10.5588/ijtldopen.23.0615.
43. Sulis G, Combarry A, Getahun H, Gnanou S, Giorgetti PF, Konseimbo A et al. Implementation of tuberculosis prevention for exposed children, Burkina Faso. *Bull World Health Organ*. 2018;96(6):386–92. doi:10.2471/BLT.17.201343.
44. 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-randomised, controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10402):627–40. doi:1016/S0140–6736(23)01231–X.
45. Public notice: WHO to convene Guideline Development Group (GDG) meeting on tuberculosis and undernutrition. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/news-room/articles-detail/who-to-convene-guideline-development-group-meeting-on-tuberculosis-and-undernutrition>).
46. Programmatic implementation of tuberculosis contact investigation (PI-TBCI). Package of tools for priority high TB burden countries. Washington DC: US Agency for International Development; 2020 ([https://www.usaid.gov/sites/default/files/2022-05/PI\\_TBCI\\_For\\_Web.pdf](https://www.usaid.gov/sites/default/files/2022-05/PI_TBCI_For_Web.pdf)).
47. Rapid training and deployment of nurse-led community-based TB contact investigation teams in five rural districts in Mozambique: a promising new model for community-based services (Abstract OA30–439–16). *Int J Tuberc Lung Dis*; 2023;27(Suppl\_1):S284 ([https://conf2023.theunion.org/wp-content/uploads/2023/12/UNION2023\\_Abstracts.pdf](https://conf2023.theunion.org/wp-content/uploads/2023/12/UNION2023_Abstracts.pdf))
48. 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.

49. 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>).
50. ScreenTB. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://screentb.org/#>).
51. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/item/9789240046764>).
52. Roadmap towards ending TB in children and adolescents, third ed. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240084254>).
53. 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>).
54. Prevent TB Digital Platform. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/activities/preventing-tb>).
55. QuantiFERON®-TB Gold Plus Blood Collection Tubes Instructions for Use. Version 1. Qiagen; 2023. (<https://www.qiagen.com/lk/resources/download.aspx?id=22bdba7c-4b2b-44cc-9a1c-715d264f87a0&lang=en>).
56. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD000171. doi:10.1002/14651858.CD000171.pub3.
57. 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.
58. Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(12):1422–8. doi:10.5588/ijtld.18.0168.
59. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7):CD007545. doi:10.1002/14651858.CD007545.pub2.
60. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):265. doi:10.1186/s12879-017-2377-x.
61. January 2024 Medicines Catalog. Global Drug Facility Geneva: Stop TB Partnership; 2024 ([https://www.stoptb.org/sites/default/files/2024.01.18\\_gdf\\_medicines\\_catalog\\_jan\\_2024.pdf](https://www.stoptb.org/sites/default/files/2024.01.18_gdf_medicines_catalog_jan_2024.pdf)).
62. 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.
63. 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 Engl J Med.* 2019;380(11):1001–11. doi:10.1056/NEJMoa1806808.
64. Efficacy and safety of 3HP versus 1HP in people without HIV. *Tb-trials.* Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://tbtrialtrack.who.int/#/detailPage/286>).
65. 'One To Three' Trial. *Tb-trials.* Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://tbtrialtrack.who.int/#/detailPage/393>).
66. Phase I/II dose finding, safety and tolerability study of daily rifampicin combined with isoniazid (1HP) for tuberculosis prevention in children two to less than 13 years of age with and without AIDS. IMPAACT 2024. Geneva: Unitaid; 2024 (<https://www.impaactnetwork.org/studies/impaact2024>).

67. Protecting households on exposure to newly diagnosed index multidrug-resistant tuberculosis patients (PHOENIX MDR-TB). Report No. NCT03568383. Rockville (MD): National Institute of Allergy and Infectious Diseases (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03568383>).
68. Bhargava A. The 3 HP regimen for tuberculosis preventive treatment: safety, dosage and related concerns during its large-scale implementation in countries like India. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2024. doi:10.1016/j.lansea.2024.10042.
69. Partosch F, Mielke H, Stahlmann R, Gundert-Remy U. Exposure of nursed infants to maternal treatment with ethambutol and rifampicin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(2):213–20. doi:10.1111/bcpt.12995.
70. Technical Advisory Group on dosing of TB medicines for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/groups/technical-advisory-group-on-dosing-of-tb-medicines-for-adults-and-children>).
71. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>).
72. IMPAACT4TB Consortium. Paediatric 3HP TB preventive treatment. How to give it to a child (<https://www.youtube.com/watch?v=Z49PHP5AEQE>).
73. Croeser H. IMPAACT4TB rifapentine-based product brief for 3HP and 1HP. IMPAACT4TB. Geneva: Unitaid; 2023 (<http://impaact4tb.org/nitrosamines-and-tb-preventive-treatments-2-2/>).
74. Croeser H. Press release: New child-friendly formulation of rifapentine for short course tuberculosis prevention treatment now available as Unitaid and IMPAACT4TB launch an early market access vehicle (EMAV). Geneva: Unitaid; 2023 (<https://impaact4tb.org/press-release-child-friendly-rpt-short-course-tpt-and-early-market-access/>).
75. 1/4/6 x 24. New York (NY): Treatment Action Group (<https://www.treatmentactiongroup.org/1-4-6-x-24/>).
76. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle*. 1980;61(4):191–6. doi:10.1016/0041-3879(80)90038-0.
77. Biehl JP, Nimitz HJ. Studies on the use of high dose of isoniazid. I. Toxicity studies. *Am Rev Tuberc*. 1954;70(3):430–41. doi:10.1164/art.1954.70.3.430.
78. Oestreicher R, Dressler SH, Middlebrook G. Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid. *Am Rev Tuberc*. 1954;70(3):504–8. doi:10.1164/art.1954.70.3.504.
79. Denholm JT, McBryde ES, Eisen DP, Penington JS, Chen C, Street AC. Adverse effects of isoniazid preventative therapy for latent tuberculosis infection: a prospective cohort study. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;6:145–9. doi:10.2147/DHPS.S68837.
80. Toman K, Frieden TR, World Health Organization, editors. Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring: questions and answers. Geneva: World Health Organization; 2004 (<https://iris.who.int/handle/10665/42701>).
81. Money GL. Isoniazid neuropathies in malnourished tuberculous patients. *J Trop Med Hyg*. 1959;62(8):198–202.
82. McCune R, Deuschle K, McDermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. *Am Rev Tuberc*. 1957;76(6):1100–5. doi:10.1164/artpd.1957.76.6.1100.
83. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N Engl J Med*. 1983;309(8):445–8. doi:10.1056/NEJM198308253090801.
84. Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2014;16(1):25–31. doi:10.1097/CND.000000000000049.
85. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-Infected women and their infants in Pune, India, 2002–2005. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):241–9. doi:10.1086/518974.



86. Salazar-Austin N, Hoffmann J, Cohn S, Mashabela F, Waja Z, Lala S et al. Poor obstetric and infant outcomes in human immunodeficiency virus-infected pregnant women with tuberculosis in South Africa: the Tshapiso study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(6):921-9. doi:10.1093/cid/cix851.
87. Isoniazid tablets, USP. Rx only. WARNING. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2016 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/008678s028lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/008678s028lbl.pdf) ).
88. Rifadin® (rifampin capsules USP) and Rifadin® IV (rifampin for injection USP). Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2022 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/050420s08\\_7,050627s030lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/050420s08_7,050627s030lbl.pdf) ).
89. 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.
90. 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.
91. Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J, Msandiwa R et al. Population pharmacokinetics of rifampin in pregnant women with tuberculosis and HIV coinfection in Soweto, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(3):1234-41. doi:10.1128/AAC.02051-15.
92. Chihota V, Waggie Z, Cardenas V, Martinson N, Yimer G, Garcia-Basteiro AL et al. Safety of short-course weekly rifapentine and isoniazid (3HP) for TB preventive treatment during pregnancy (Abstract OA07-638-19). *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(10):S61 ([https://theunion.org/sites/default/files/2021-10/UNION2021\\_Abstracts\\_High.pdf](https://theunion.org/sites/default/files/2021-10/UNION2021_Abstracts_High.pdf) ).
93. 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.
94. 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.
95. 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/>).
96. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. Silver Spring (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>).
97. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf) ).
98. 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>).
99. McIlleron H, Denti P, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann JD, Shembe S et al. Prevention of TB using rifampicin plus isoniazid reduces nevirapine concentrations in HIV-exposed infants. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(7):2028-34. doi:10.1093/jac/dkx112.

100. Mngqibisa R, Kendall MA, Dooley K, Wu X (Shirley), Firnhaber C, McIlleron H et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of depot medroxyprogesterone acetate in African women receiving treatment for human immunodeficiency virus and tuberculosis: potential concern for standard dosing frequency. *Clin Infect Dis*. 2020;71(3):517-24. doi:10.1093/cid/ciz863.
101. Sadaphal P, Astemborski J, Graham NMH, Sheely L, Bonds M, Madison A et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis*. 2001;33(10):1687-91. doi:10.1086/323896.
102. Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, Martin DJ, Pemba L, Fielding KL et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. *AIDS*. 2007;21(10):1301-8. doi:10.1097/QAD.0b013e32814e6b08.
103. Ahmed A, Lutchman GA, Kwo PY. Drug-drug interactions in hepatitis C virus treatment: Do they really matter? *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2017;10(5):111-5. doi:10.1002/cld.668.
104. Kempker RR, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Burch G, Peloquin CA. A pharmacology perspective of simultaneous tuberculosis and hepatitis C treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(12):e01215-19. doi:10.1128/AAC.01215-19.
105. Friedland G. Infectious disease comorbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55 Suppl 1(0 1):S37-42. doi:10.1097/QAI.0b013e3181f9c0b6.
106. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):72-82. doi:10.1086/594126.
107. McCance-Katz EF, Moody DE, Prathikanti S, Friedland G, Rainey PM. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 2011;118 (2-3):326-34. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.04.013.
108. An activist's guide to rifapentine for the treatment of TB infection. New York: Treatment Action Group; undated (<https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-rifapentine-for-the-treatment-of-tb-infection/>).
109. Teo AKJ, Morishita F, Islam T, Viney K, Ong CWM, Kato S et al. Tuberculosis in older adults: challenges and best practices in the Western Pacific Region. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;36:100770. doi:10.1016/j.lanwpc.2023.100770.
110. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):639-45. doi:10.1093/cid/ciu849.
111. 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.
112. Kyaw NTT, Kumar AMV, Kyaw K WY, Satyanarayana S, Magee MJ, Min AC et al. IPT in people living with HIV in Myanmar: a five-fold decrease in incidence of TB disease and all-cause mortality. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(3):322-30. doi:10.5588/ijtld.18.04.0488.
113. Wisaksana R, Hartantri Y, Lestari M, Azzahra D, Karjadi T, Yuniastuti E. Benefit of isoniazid preventive therapy to reduce incident TB, mortality and loss to follow-up in Indonesian five-years cohort (Abstract 8205). In: 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, the Netherlands, 23-27 July 2018 (AIDS 2018) ([https://www.aids2018.org/Portals/4/File/AIDS2018\\_Abstract\\_book67ed.pdf](https://www.aids2018.org/Portals/4/File/AIDS2018_Abstract_book67ed.pdf)).
114. Comstock GW. Isoniazid prophylaxis in an undeveloped area. *Am Rev Respir Dis*. 1962;86:810-22. doi:10.1164/arrd.1962.86.6.810.

115. Shanaube K, Sismanidis C, Ayles H, Beyers N, Schaap A, Lawrence KA et al. Annual risk of tuberculous infection using different methods in communities with a high prevalence of TB and HIV in Zambia and South Africa. *PloS one*. 2009;4(11):e7749. doi:10.1371/journal.pne.0007749.
116. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(5):827-30. doi:10.1164/arrd.1979.119.5.827.
117. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ*. 1982;60(4):555-64. PMID:6754120.
118. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999 Oct;3(10):847-50. PMID:10524579.
119. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smalls FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999; CD001363. doi:10.1002/14651858.CD001363.
120. 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.
121. 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.
122. Den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065-71. doi:10.5588/ijtild.15.0908.
123. van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN, Russell EC, Lewis JJC, Churchyard GJ et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*. 2010;24(7):1051-5. doi:10.1097/QAD.0b013e32833849df.
124. Federal counselor opinion No. 40/2023/COFEN. Brasília: Conselho Federal de Enfermagem [Federal Nursing Council]; 2023 (<https://www.cofen.gov.br/parecer-de-conselheiro-federal-no-40-2023-cofen/>).
125. Nota informativa conjunta N.º 3/2024. Recomendações técnicas para enfermeiros sobre como interpretar resultados e algoritmos do IGRA para identificação e triagem de ILTB, bem como recomendações sobre seu tratamento [Joint Informative Note No. 3/2024. Technical recommendations for nurses on how to interpret IGRA results and algorithms for identifying and screening LTBI, as well as recommendations on its treatment]. Brasília: Departamento de HIV, Tuberculose, hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis; 2024 (<https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-informativas/2024/nota-informativa-no-42024-cgtm-dathisvsa.pdf>).
126. 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.
127. Webinar: Leveraging differentiated ART delivery models for tuberculosis preventive therapy. Geneva: International AIDS Society; 2019 (<https://www.differentiatedservicedelivery.org/resources/webinar-leveraging-differentiated-art-delivery-models-for-tuberculosis-preventive-therapy/>).
128. Issue brief: Differentiated models of delivering HIV care: Perspectives from people living with HIV and health care workers in 7 African countries. AIDS & Rights Alliance for Southern Africa; International Treatment Preparedness Coalition; 2016 ([https://cquin.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2017/05/ICAP\\_CQUIN\\_issue-brief\\_differentiated-care\\_perspectives\\_2016.pdf](https://cquin.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2017/05/ICAP_CQUIN_issue-brief_differentiated-care_perspectives_2016.pdf)).
129. 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.

130. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Barbeau P et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(6):557-66. doi:10.1002/pds.44233.
131. Melnychuk L, Perlman-Arrow S, Lisboa Bastos M, Menzies D. A systematic review and meta-analysis of tuberculous preventative therapy adverse events. *Clin Infect Dis.* 2023;77(2):287-94. doi:10.1093/cid/ciad246.
132. Aquinas SM, Allan WGL, Horsfall PAL, Jenkins PK, Hug-Yan W, Girling D et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Br Med J.* 1972;1(5803):765-71. doi:10.1136/bmj.1.5803.765.
133. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis.* 1983;5(Suppl 3):S440-50. doi:10.1093/clinids/5.supplement\_3.s440.
134. Weiner M, Savic RM, Kenzie WRM, Wing D, Peloquin CA, Engle M et al. Rifapentine pharmacokinetics and tolerability in children and adults treated once weekly with rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2014;3(2):132-45. doi:10.1093/jpids/pito77.
135. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):527-35. doi:10.1093/cid/civ323.
136. Approval Package for: Application number 21-024/S008. PRIFTIN® rifapentine. Silver Spring (MD): Center for Drug Evaluation, US Food and Drug Administration; 2009 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/021024Orig1s008.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021024Orig1s008.pdf)).
137. Nitrosamine concerns for rifapentine and rifampicin. Geneva: Prequalification of Medical Products, World Health Organization; 2020 (<https://extranet.who.int/prequal/news/nitrosamine-concerns-rifapentine-and-rifampicin>).
138. Nitrosamine concerns for Priftin (rifapentine) – update. Geneva: Prequalification of Medical Products, World Health Organization; 30 October 2020. (<https://extranet.who.int/prequal/news/nitrosamine-concerns-priftin-rifapentine-update>).
139. Nitrosamines and TB medicines information note and patient FAQs. New York: Treatment Action Group; 2024 (<https://www.treatmentactiongroup.org/publication/nitrosamines-and-tb-medicines-information-note-and-patient-faqs/>).
140. FDA updates and press announcements on nitrosamines in rifampin and rifapentine. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2020 (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-works-mitigate-shortages-rifampin-and-rifapentine-after-manufacturers-find-nitrosamine>).
141. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>).
142. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2019 (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>).
143. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf)).

144. 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>).
145. Langendam MW, Tiemersma EW, Van Der Werf MJ, Sandgren A. Adverse events in healthy individuals and MDR-TB contacts treated with anti-tuberculosis drugs potentially effective for preventive development of MDR-TB: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(1):e53599. doi:10.1371/journal.pone.0053599.
146. Alves C, Mendes D, Batel Marques F. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. 2019;75(10):1431–43. doi:10.1007/s00228–019–02713–1.
147. Pellagra and its prevention and control in major emergencies. Geneva: World Health Organization; 2000 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-NHD-00.10>).
148. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(5):327–41. doi:10.2165/00003088–200140050–00002.
149. 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>).
150. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):549–56. doi:10.1093/cid/ciz256.
151. 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.
152. 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.
153. HIV Drug Interactions. University of Liverpool (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>).
154. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):111–8. doi:10.1016/S1473–3099(11)70290-0.
155. 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.
156. 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*. 2024;78(5):1295–1303. doi:10.1093/cid/ciad730.
157. 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.
158. Weld E, Salles I, Nonyane A, Sebe M, Beattie T, Mapendere M et al. DOLPHIN TOO, weekly rifapentine and isoniazid for TB prevention in ART-naïve people with HIV initiating dolutegravir-based ART: a phase 1/2 study. In: World Conference on Lung Health 2023, Paris, France; 2023 ([https://documents.theunion.org/web-uploads/UNION2023\\_Abstracts\\_High.pdf](https://documents.theunion.org/web-uploads/UNION2023_Abstracts_High.pdf)).

159. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcón-González A, Gómez-Mateos J, León-Jimenez E et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(9):681-90. doi:10.2165/00003088-200241090-00004.
160. Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D, Marzan F, Ive P, Hogg E et al. Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):586-93. doi:10.1093/cid/cit246.
161. Farenc C, Doroumian S, Cantalloube C, Perrin L, Esposito V, Cieren-Puiseux I et al. Rifapentine once-weekly dosing effect on efavirenz, emtricitabine and tenofovir pharmacokinetics (Poster 493). In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, 4 March 2019 (<https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/posters/2014/493.pdf>).
162. Medication Guide. DESCOVY® (des-KOH-vee) (emtricitabine and tenofovir alafenamide) tablets. Foster City (CA): Gilead Sciences ([https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/descovy/descovy\\_patient\\_pi.pdf](https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/descovy/descovy_patient_pi.pdf)).
163. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, Marzinke MA, Parsons TL, Owen A et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(6):1670-8. doi:10.1093/jac/dkz068.
164. TPT implementation tools. Geneva: IMPAACT4TB (<https://impaact4tb.org/tpt-tools/>).
165. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440-53. doi:10.1056/NEJMoa1714283.
166. Sandul AL, Nwana N, Holcombe JM, Lobato MN, Marks S, Webb R et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1085-93. doi:10.1093.cid/cix505.
167. Australian New Zealand Clinical trials registry. Camperdown (<https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=369817&showOriginal=true&isReview=true>).
168. 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.
169. 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>).
170. Best practice for the care of patients with tuberculosis. A guide for low-income countries. Second edition. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2017 ([https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/TheUnionTB\\_BestPracticeGuide2017.pdf](https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/TheUnionTB_BestPracticeGuide2017.pdf)).
171. Lutge, EE, Wiysonge CS, Knight, Stephen E, Sinclair D, Volmink J. Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD007952. doi:10.1002/14651858.CD007952.pub3.
172. Palacio, A, Garay, D, Langer, B, Taylor, J, Wood, BA, Tamariz, L. Motivational interviewing improves medication adherence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2016;31(8):929-40. doi:10.1007/s11606-016-3685-3.
173. World Bank Open Data. Washington DC: World Bank;2024 (<https://data.worldbank.org/>).
174. 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>).
175. Palacios CF, Hough MA, Shrestha R, Moll AP, Kompala T, Andrews L et al. Perceived stigma related to TB preventive therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(3):209-14. doi:10.5588/ijtld.22.0570.

# Додаток 1. Обґрунтування інвестицій у скринінг на туберкульоз та профілактичне лікування туберкульозу

Поточні інвестиції у скринінг та профілактичне лікування туберкульозу означають, що до **2050 року**



Необхідні інвестиції для поширення скринінгу та профілактичного лікування туберкульозу



Необхідні додаткові щорічні інвестиції на душу населення у період з **2024 по 2050 рік**



Скринінг та профілактичне лікування туберкульозу демонструють бюджету ефективність інвестицій



Бюджетна ефективність інвестицій (ROI) у скринінг на ТБ плюс ПЛТ до **2050 року**



# Додаток 2. Повідомлення від різних зацікавлених сторін.

## Повідомлення для міністерства охорони здоров'я

- Національні органи управління поновили свої зобов'язання боротись з ТБ на другій нараді високого рівня ООН 22 вересня 2023 року (1) та:
  - пообіцяли прискорити прогрес у напрямку своєчасного, якісного загального доступу до послуг з питань ТБ як у країнах з великим, так і малим тягарем, як зазначено у Стратегії подолання туберкульозу, щоб до 2027 року принаймні 90 % людей із високим ризиком ТБ отримали профілактичне лікування, що означає надання приблизно 45 млн людей профілактичного лікування туберкульозу, у т.ч. прибл. 30 млн побутових контактів хворих на ТБ, включаючи дітей, та прибл. 15 млн людей, які живуть з ВІЛ, з перспективою охоплення більшої кількості людей, включаючи тих, хто живе у віддалених географічних регіонах або у важкодоступних районах, враховуючи рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я.
- У травні 2014 року національні органи управління схвалили резолюцію Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я щодо Стратегії подолання туберкульозу та її цілей щодо припинення глобальної епідемії ТБ (2) з метою зменшення смертності від ТБ на 95 % та зменшення нових випадків на 90 % протягом 2015-2035 років. Стратегія встановлює цілі щодо надання ПЛТ 90 % придатним пацієнтам до 2025 року.
- ПЛТ є перевіреним та ефективним втручанням для запобігання розвитку захворювання на ТБ, знижуючи цей ризик приблизно на 60-90 % порівняно з особами, що не отримують ПЛТ (3).
- ПЛТ, що надається особам з найбільшим ризиком прогресування від туберкульозної інфекції до захворювання на ТБ, залишається критичним втручанням у всьому світі для припинення ТБ. ПЛТ є частиною більшого комплексу заходів – від скринінгу на ТБ, боротьби з туберкульозною інфекцією, профілактики та лікування ВІЛ, лікування супутніх захворювань та управління ризиками для здоров'я, кращого доступу до єдиної системи охорони здоров'я та соціального захисту до подолання бідності.
- Багатьох випадків смерті від ТБ можна було б уникнути, якби ПЛТ було впроваджено у всьому світі відповідно до рекомендацій щодо його програмного застосування у 2008 році (4). Тому необхідні термінові етапи для загальнодержавного впровадження для запобігання масштабній захворюваності, катастрофічних витрат та смертності. У країнах, у яких такі програми наразі впроваджуються, досягнення цілей стратегії «Покласти край туберкульозу» буде прискорене.
- ПУПЛТ є ключовим елементом у боротьбі з ТБ в усіх країнах, та його слід активно впроваджувати, особливо у країнах з малим тягарем ТБ.
- Коротші схеми ПЛТ на основі рифаміцину (4R, 3HR, 3HP, 1HP) надають альтернативні варіанти ПЛТ, що вже давно є основним підходом. Більш ймовірно, що коротшу схему ПЛТ буде завершено, оскільки вона краще переноситься та нею легше управляти програмно, а отже, вона може мати більший потенціал для порятунку життя. Необхідно збільшити попит на доступ до ПЛТ шляхом підвищення рівня обізнаності серед осіб з ризиком ТБ та заражених осіб. Національні програми повинні пам'ятати, що вони несуть відповідальність за надання ПЛТ.
- Доступ до експрес-тестів та досліджень для діагностики захворювання на ТБ та туберкульозної інфекції (таких як Xpert MTB/Rif, РГ ОГК, тест сечі LAM, ШТТ або IGRA) повинен бути розширений за рахунок інвестицій в інфраструктуру, людські ресурси та логістику в підтримку загальнонаціонального поширення ПЛТ.



- Необхідні механізми та інвестиції для підвищення кваліфікації медсестер та інших фахівців у сфері охорони здоров'я щодо консультування людей, які живуть з ВІЛ, та хворих на ТБ, їхніх сімей та контактів, для розуміння ПЛТ, початку ПЛТ, подальшого лікування, виявлення та лікування небажаних явищ та ознак токсичності, та прийняття рішення про припинення ПЛТ.
- Інвестиції у посилення систематичної реєстрації та звітування для ПУПЛТ за допомогою цифрових інструментів покращили б моніторинг прогресу в програмному управлінні та розподілі ресурсів.
- Пріоритетні групи для ПЛТ включають побутових та інших тісних контактів хворих на ТБ, ЛЖВІЛ, осіб з іншим імунодефіцитом або попередніми клінічними станами (наприклад, силікоз, діаліз, трансплантація органів або переливання крові). Національні програми можуть розглянути включення ПЛТ та скринінгу на ТБ для груп ризику.

## Повідомлення для фахівців у сфері охорони здоров'я

- ПЛТ рятує життя, запобігає передачі інфекції та захворювання, та запобігає стражданню від ТБ. Переконливий доказ має дослідження TEMPRANO, у якому ПЛІ застосовується у людей, які живуть з ВІЛ, у Кот-д'Івуарі. В учасників, які отримали ПЛІ, зменшилась смертність на 37 %, незалежно від того, отримували вони АРТ чи ні, і вони отримали надійний захист від тяжких захворювань та смертності (5).
- Наразі рекомендовані схеми ПЛТ забезпечують тривалий захист після одного курсу ПЛТ серед ЛЖВІЛ, ВІЛ-негативних контактів та інших популяцій ризику. Захист триває 6-19 років.
- Деякі схеми ПЛТ включають два протитуберкульозні препарати – ізоніазид та рифапентин або рифампіцин – та застосовуються лише протягом 1 або 3 місяців. Вони настільки ж ефективні, як і ПЛІ у запобіганні прогресування до захворювання на ТБ, і їх легше завершити. Хоча вони можуть бути дорожчими у короткостроковій перспективі, вони забезпечують більш економічно ефективний захист, оскільки люди, які отримують коротші схеми лікування, у три рази частіше завершують курс ПЛТ, ніж ті, хто отримує триваліші схеми, що призводить до кращих результатів та збереження більшої кількості життів.
- У [Таблиці А2.1](#) узагальнені етапи для фахівців у сфері охорони здоров'я для початку ПЛТ. Консультування осіб групи ризику та їхніх сімей дозволяє прийняти обґрунтоване рішення про доцільність ПЛТ та прихильність до лікування. Людей, які отримують ПЛТ, необхідно повідомити про ознаки та симптоми серйозних небажаних явищ, таких як медикаментозний гепатит, та важливість своєчасно повідомляти про небажані явища.
- Пояснити людині, що потрібен курс медикаментозного лікування від кількох тижнів до кількох місяців, навіть якщо у нього/неї нема захворювання. Важливо також підтримати та забезпечити прихильність до повного курсу ПЛТ.
- Відсутні чіткі докази того, що ПУПЛТ підвищує резистентність до протитуберкульозних препаратів. Однак слід докласти зусиль, щоб виключити захворювання на ТБ, використовуючи рекомендовані процедури. Якщо скринінг дає негативний результат, ймовірність захворювання на ТБ мінімальна. У такому випадку відмова від ПЛТ – це упущена можливість захистити людей та громадськість від захворювання та смертності, які можна уникнути, і тому її можна розглядати як неетичну.
- В іншому випадку, необхідно припустити можливість шкоди для здорових осіб. У дуже невеликій частині людей, які отримують ПЛТ, розвиваються небажані явища, але більшість небажаних явищ є мінущими та оборотними. Коротші схеми на основі рифаміцину є більш безпечними. Наявність альтернативних схем може мінімізувати ризик.
- Усіх осіб, яких направили на ПЛТ, слід чітко проінформувати про графік лікування, можливі небажані явища («побічні ефекти») та необхідність звернутися до лікаря або зупинити ПЛТ у разі їхньої появи.
- Систематична реєстрація та звітування важливі як для інформування про індивідуальний догляд, так і для контролю показників ефективності програми.
- Завдяки відповідній підготовці медсестри та інші фахівці у сфері охорони здоров'я першої лінії можуть виконувати більшість клінічних обов'язків, необхідних для ПУПЛТ. Сюди входять рішення про тестування на виявлення туберкульозної інфекції та захворювання на ТБ, тлумачення результатів, придатність до ПЛТ, початок ПЛТ та контроль за його дотриманням, прийняття рішень про відміну чи зміну (наприклад, у разі небажаних явищ) або повторний початок ПЛТ (наприклад, після перерви пацієнтом). У більшості випадків немає необхідності вимагати оцінки лікаря або фахівця щодо цих рішень, хоча засоби для цього мають бути доступними у разі необхідності.

**Таблиця А2.1. Етапи початку ПЛТ**

Етапи	Дорослі та підлітки, що живуть із ВІЛ <sup>b</sup>	Діти, які живуть з ВІЛ <sup>a</sup>	ВІЛ-негативні побутові або інші тісні контакти хворого на ТБ
Скринінг на основі клінічних симптомів <sup>a</sup>	Поточний кашель, лихоманка, втрата ваги або нічні пітливісті	Відсутність або недостатній набір ваги, лихоманка або поточний кашель або наявність в анамнезі контакту з хворим на ТБ, зниження ігрової активності, нічна пітливість	Кашель будь-якої тривалості, кровохаркання, лихоманка, нічні пітливісті, втрата ваги, біль у грудях, задишка, втома
РГ ОГК	Можна рекомендувати людям, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, підлітковим та дорослим контактам без симптомів та групам клінічного ризику. Не є обов'язковою, але бажаною, оскільки покращує чутливість виявлення ТБ. Додаткові витрати не повинна нести особа, яка проходить скринінг.		
Скринінг з іншими тестами	СРБ можна застосовувати для скринінгу на ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, із пороговим показником > 5 мг/л. СРБ можна застосовувати для скринінгу на ТБ серед амбулаторних пацієнтів, які живуть з ВІЛ, які не отримують АРТ, оскільки він більш чутливий та специфічний, ніж скринінг на симптоми. СРБ також можна застосовувати у комбінації зі скринінгом на симптоми. mWRD можна застосовувати для скринінгу людей, які живуть з ВІЛ, або без нього. Для встановлення остаточного діагнозу туберкульоз людям, результати скринінгу на туберкульоз яких виявилися позитивними, слід завжди проводити клінічну оцінку, зокрема, скринінг на симптоми та подальші тести, такі як РГ ОГК або повторні mWRD на додаткових зразках мокротиння.		
Діагностичне обстеження на наявність туберкульозу при позитивному результаті скринінгу	mWRD (такі як Xpert MTB/Rif або ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву) серед важкохворих людей, які живуть з ВІЛ) або відповідно до національних керівництв		
Тест на виявлення туберкульозної інфекції	Тести на виявлення туберкульозної інфекції (ШТТ, ШТА або IGRA) зменшують необхідність у непотрібному лікуванні неінфікованих осіб (наприклад, у країнах з малим тягарем туберкульозної інфекції). Однак недоступність тестів не повинна бути перешкодою для надання ПЛТ тим, хто його потребує. Тестування на виявлення ТБ не потрібні людям, які живуть з ВІЛ, та контактам віком до 5 років.		
Вихідна оцінка для визначення придатності до ПЛТ	Анамнез, що стосується початку та продовження ПЛТ, наприклад, <ul style="list-style-type: none"> <li>• алергія або відома гіперчутливість до протитуберкульозних препаратів</li> <li>• ВІЛ-статус та схема АРТ</li> <li>• вагітність</li> <li>• контрацепція</li> <li>• супутні захворювання та препарати</li> <li>• контакт з хворим на лікарсько-стійкий туберкульоз</li> <li>• потенційні протипоказання до ПЛТ, такі як активна форма гепатиту (гострий або хронічний), регулярне і надмірне вживання алкоголю, симптоми периферичної нейропатії та супутнє застосування інших лікарських засобів, що можуть взаємодіяти (наприклад, невірапіну)</li> </ul>		
Соціальна та фінансова ситуація пацієнта та сім'ї	Оцінити необхідність підтримки для подолання перешкод для початку та завершення ПЛТ.		
Консультавання	Пояснити особі про придатність до ПЛТ та надати особі та її/його сім'ї/піклувальнику інформацію про туберкульозну інфекцію, ПЛТ, графік прийому ліків, підтримку в прихильності до лікування та подальші візити, переваги завершення курсу, небажані явища, відповідь на розвиток симптомів ТБ або небажані явища		

АРТ – антиретровірусна терапія; СРБ – С-реактивний білок; РГ ОГК – рентгенографія органів грудної клітини; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; IGRA – аналіз на вивільнення гамма-інтерферону; mWRD – молекулярний швидкий діагностичний тест, рекомендований ВООЗ; ТБ – туберкульоз; ШТА – шкірний тест на антигени *Mycobacterium tuberculosis*; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу

<sup>a</sup>Скринінг дітей, вагітних та жінок, які годують грудьми, можна інтегрувати в інші види догляду, такі як охорона здоров'я матері та дитини, вакцинація, дитячі консультації, центри здорового харчування.

<sup>b</sup>Серед ЛЖВІЛ, всі вищезазначені етапи повинні бути включені, якщо будуть впроваджені диференційні моделі надання послуг з питань ВІЛ. Скринінг та ПЛТ повинні бути невід'ємною частиною пакету допомоги для ЛЖВІЛ.

## Повідомлення для людей, які живуть з ВІЛ, та інших людей, яким рекомендується ПЛТ

- У вас (членів вашої сім'ї) нема захворювання на ТБ. У вас (членів вашої сім'ї) може виникнути інфекція, яка може прогресувати до захворювання на ТБ. ТБ – це серйозне захворювання, яке може загрожувати вашому життю, і може поширитися на вашу сім'ю/сусідів/колеги.
- Ваш лікар визначив, що ви отримаєте користь від ПЛТ (для вас або членів вашої сім'ї), незважаючи на те, що ви (члени вашої сім'ї) зараз здорові. ПЛТ може знизити ризик захворювання на ТБ на 60-90 %. У більшості людей ПЛТ не викличе дискомфорту або небажаних явищ («побічних ефектів»); однак у разі виникнення небажаних явищ особа, які здійснює догляд, регулярно відвідуватиме вас та надаватиме допомогу. Ваш лікар надасть інформацію про поширені небажані явища ПЛТ. Тим не менш, ви можете погодитись на лікування ПЛТ, відмовитися або зупинити його після початку.
- Захист, запропонований ПЛТ, є оптимальним лише тоді, коли призначений курс ПЛТ буде завершено, як очікувалося. Якщо ви вирішили погодитись на ПЛТ, дотримуйтесь схеми так, як вказав ваш лікар.
- Якщо ви (члени вашої сім'ї) помітили будь-яке небажане явище, якнайскоріше проконсультуйтеся зі своїм лікарем. Якщо відзначаються небезпечні ознаки (наприклад, ознаки жовтяниці – пожовтіння шкіри та білків очей), припиніть ПЛТ та зверніться за допомогою до медичного закладу.
- Якщо ви (члени вашої сім'ї) отримуєте ПЛТ на основі рифаміцину і хочете уникнути вагітності, важливо зазначити, що рифапентин (та інші рифаміцини) знижують ефективність гормональних контрацептивів (б). Ви (члени вашої сім'ї) повинні використовувати бар'єрні або інші контрацептиви, приймаючи рифапентин або ПЛТ на основі рифампіцину.
- Батьки або законні опікуни: надання дітям ПЛТ захистить їх від захворювання на ТБ, яке важко діагностувати та може мати тривалі негативні наслідки. Зараз доступні дитячі препарати, які розчиняються у воді і мають приємний смак, і полегшують прихильність дитини до лікування.

## Повідомлення для громадськості

- Туберкульоз – це інфекційне захворювання, яке передається повітрям, коли особа з інфекційним ТБ кашляє. Наявність ТБ пов'язана зі значною захворюваністю та смертністю навіть при лікуванні. Навіть якщо хворі на ТБ успішно завершують лікування, у деяких з них залишається значне ураження легень або інших органів, що може серйозно вплинути на якість життя.
- Можна запобігти туберкульозу, і профілактика є кращим варіантом, ніж лікування. Існує кілька варіантів запобігання ТБ та зменшення тягаря ТБ у громадськості. До них відносяться своєчасне виявлення та лікування, вакцинація БЦЖ немовлятам та надання ПЛТ особам, які наразі добре себе почувають, але контактували із хворими на ТБ або мають високий ризик розвитку захворювання на ТБ.
- Прагнучи зменшити кількість осіб, у яких щороку розвивається ТБ, країни зобов'язалися надавати ПЛТ особам, які контактували із хворими на ТБ, або тим, хто вже має туберкульозну інфекцію в організмі, навіть якщо вона ще не прогресувала до захворювання на ТБ, наприклад, серед ЛЖВІЛ, дітей та членів сім'ї хворих на ТБ. Надання лікування цим людям запобіжить захворюванню на ТБ та призведе до здорової громадськості.
- Туберкульозна інфекція надзвичайно поширена. Люди у громадськості, які потребують ПЛТ, не хворіють, не кашляють і не ризикують передати туберкульоз комусь іншому. ПЛТ призначається для мінімізації ризику розвитку захворювання на ТБ у майбутньому. Це також захищає громадськість, оскільки туберкульоз є інфекційним захворюванням.
- Препарати, які застосовуються для ПЛТ, як правило, дуже безпечні. Наразі доступні коротші схеми ПЛТ із комбінацією двох протитуберкульозних препаратів – ізоніазиду з рифапентином або рифампіцином, що ефективно запобігають прогресуванню захворювання на ТБ. Ці схеми ПЛТ мають менше побічних ефектів і людям їх легше приймати. Однак людям із туберкульозною інфекцією, у яких не проявляються симптоми, все ще може бути складно зрозуміти, що їм потрібно приймати препарат для лікування інфекції. На відміну від лікування захворювання на ТБ, що триває від 6 місяців, тепер доступні коротші схеми ПЛТ, які можна завершити через 4-12 тижнів. Усі схеми ПЛТ потрібно пройти так, як призначено, для максимальної ефективності.
- Особам може бути складно пройти повний курс ПЛТ. Медперсонал громади, громади, пацієнти, що вилікували ТБ, громадські організації та неурядові організації можуть підтримати людей, які отримують ПЛТ.

- Захищаючи дорослих людей від ТБ, діти зможуть уникнути контакту з хворими на ТБ та жити здоровішим життям. Захист ЛЖВІЛ від ТБ зменшує їхні страждання та допомагає їм прожити здорове та довге життя без ТБ.
- ЛЖВІЛ, які отримують користь від АРТ, все ще можуть захворіти на ТБ. Їхня туберкульозна інфекція може залишатися непоміченою і довго не лікуватися. Надання ПЛТ забезпечить захист ЛЖВІЛ від захворювання на ТБ. Ненадання ПЛТ – це упущена можливість запобігти захворюванню або навіть смерті.
- Більшість дітей, які заразилися ТБ, заразили дорослі – хтось з батьків чи інший побутовий контакт. Вони також мають високий ризик розвитку ТБ через декілька років і отримують користь від ПЛТ. Важливо перевірити членів сім'ї та дітей на надати ПЛТ, якщо у когось із сім'ї діагностували захворювання на ТБ.
- Необхідно створити попит шляхом надання інформації громадськості для доступу до ПЛТ та здійснення пропаганди ПЛТ серед осіб, яких потрібно захистити від туберкульозної інфекції та захворювання на ТБ.
- ЛЖВІЛ, хворі на ТБ, особи, що вилікували ТБ, громадські організації, які працюють з дітьми, а також громадські організації та НУО, що лікують ТБ, мають унікальну можливість виступати за ПЛТ. Їхня роль важлива для скринінгу на симптоми побутових та громадських контактів, заохочення та направлення людей до ПЛТ, лобювання та співпраці з місцевими та національними міністерствами охорони здоров'я для розподілу ресурсів та збільшення попиту на доступ до ПЛТ у своїх країнах та місцевостях.

Приклад рекламної листівки про ПЛТ доступний у Додатку 1 першого видання цього оперативного керівництва (сторінки 99-102) (7).

## Список літератури

1. The second United Nations high-level meeting on TB: new global pledge to end the TB epidemic. declaration on TB. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/featured-topics/un-declaration-on-tb>).
2. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>).
3. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010;15(4):603–22. doi:10.1111/j.1440–1843.2010.01751.x.
4. Chaisson RE, Golub JE. Preventing tuberculosis in people with HIV – no more excuses. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1048–9. doi:10.1016/S2214–109X(17)30390-X.
5. 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.
6. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(25):723–6. doi:10.15585/mmwr.mm6725a5.
7. WHO operational handbook on tuberculosis; module 1; prevention; tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240002906-eng.pdf>).

# Додаток 3. Механізми координації для підтримки ПУПЛТ

Міністерства охорони здоров'я повинні створити національний координаційний орган та/або національну технічну робочу групу експертів для підтримки національного поширення ПУПЛТ шляхом впровадження останніх міжнародних керівництв. Крім того, мандат існуючого органу, який може виконувати управлінську та технічну функцію, може бути розширений до консультування міністерства охорони здоров'я та національних програм боротьби з ТБ, ВІЛ та інших програм, таким чином, спрямовуючи та підтримуючи органи управління у виконанні своїх національних зобов'язань щодо ПУПЛТ. Технічна група експертів, що створена на національному рівні, повинна надавати консультації на всіх рівнях. Координаційний орган та технічну робочу групу повинні очолювати вищі адміністративні керівники у федеральних та місцевих органах управління та мати представників всіх відповідних зацікавлених сторін.

## Коло повноважень

Національний координаційний орган повинен нести відповідальність за управління, планування, координацію та впровадження ПУПЛТ, а також мобілізацію фінансових ресурсів органів управління та спонсорів. Він повинен зібрати або виявити існуючу технічну робочу групу для надання консультацій з технічних питань щодо поширення ПУПЛТ.

Національній технічній робочій групі експертів може бути доручено:

- переглянути існуючі національні та глобальні докази, переглянути поточну національну політику та керівництво для ПУПЛТ та здійснити процес оновлення та узгодження місцевих керівництв із останніми доказами та керівництвами ВООЗ;
- проводити ситуаційні оцінки для керування політичними рішеннями для ПУПЛТ, наприклад,
  - тягар захворювання на ТБ (або туберкульозної інфекції) серед різних популяцій ризику;
  - здатність системи охорони здоров'я (персонал, вміння та обладнання) оцінювати інтенсивність та ризик впливу ТБ та виключити захворювання на ТБ;
  - наявні фінансові ресурси та прогалини для підтримки загальнодержавного поширення послуг ПЛТ та наслідки різних підходів щодо впливу та витрат (використання різних схем та тестів на виявлення туберкульозної інфекції);
  - мобілізація додаткових ресурсів, за необхідності; та
  - ефективність програми та труднощі у впровадженні;
- надавати наукові підґрунтя для складових ПУПЛТ національних стратегічних планів та політичних консультацій до спільного національного координуючого органу та/або національних програм;
- провести виявлення та пріоритетність цільових популяцій для ПУПЛТ та стратегій визначення цих популяцій;
- розробити національне керівництво щодо впровадження, СОП та інструкції (включаючи зміст навчальних модулів), що відповідають контексту країни; та
- розробити інструменти для подолання проблем постачальників послуг з питань ПЛТ та розвіяти міфи навколо ПЛТ для сприяння впровадженню та національному поширенню.

## Членство

До спільного національного координаційного органу із впровадження ПЛТ можуть входити:

- керівник програми в міністерстві охорони здоров'я;
- керівники програми з інших відповідних міністерств відповідно до контексту країни (наприклад, робота зі зменшення шкоди, охорони в'язниць або служб гірничого нагляду);
- члени федерального міністерства, відповідальні за державне фінансування;
- керівники національних програм боротьби з ТБ, ВІЛ та інших відповідних програм (наприклад, від служб репродуктивного здоров'я, охорони здоров'я матерів, новонароджених, дітей та підлітків, служб охорони здоров'я в'язниць);
- керівники програми від партнерів з реалізації ПЛТ;
- представники громадськості;
- особи з ризиком захворювання на ТБ або хворі на ТБ; та
- регіональні керівники в технічних партнерських організаціях та фінансуючих організаціях.

До національної технічної робочої групи експертів з поширення ПЛТ можуть входити:

- національні експерти з питань ТБ та ВІЛ;
- зацікавлені сторони з національних програм боротьби з ТБ, ВІЛ, служб репродуктивного здоров'я, охорони здоров'я матерів, новонароджених, дітей та підлітків та інших відповідних програм;
- клініцисти, фахівці у сфері охорони здоров'я першої лінії, медсестри та медперсонал громади;
- представники організацій, відповідальних за закупівлю, регулювання та безпеку лікарських засобів;
- представники груп хворих на ТБ та ВІЛ, громадськість, особи з ризиком захворювання на ТБ або хворі на ТБ;
- представники національних науково-дослідних інститутів;
- місцеві та/або міжнародні технічні партнери; та
- референт ВООЗ.

**Частота зустрічей:** Національний координаційний орган та технічна робоча група експертів повинні регулярно проводити зустрічі для проведення поточних заходів у національному контексті.

**Секретаріат:** Національні програми боротьби з ТБ та ВІЛ можуть виконувати функцію секретаріату як для координаційного органу, так і для технічної робочої групи експертів та скликати зустрічі груп на основі пріоритетних питань для обговорення. Ці програми повинні виділяти фінансування для регулярного скликання цих груп.

# Додаток 4. Питання вартості ПУПЛТ

Під час підготовки бюджету для ПУПЛТ, наприклад, в рамках національного стратегічного плану, важливо проводити систематичний розрахунок витрат. Модуль інтегрованого інструменту у сфері охорони здоров'я для планування та розрахунку витрат на лікування ТБ розроблено для підтримки національного стратегічного планування охорони здоров'я у середньостроковій перспективі (1). У керівництвах ВООЗ щодо розрахунку вартості лікування ТБ пояснюється, як визначити вартість лікування ТБ з точки зору лікарів, та містяться інструменти для збору даних (2). Нижче наведено ключові статті, що потребують розрахунку вартості під час розробки бюджету для ПУПЛТ.

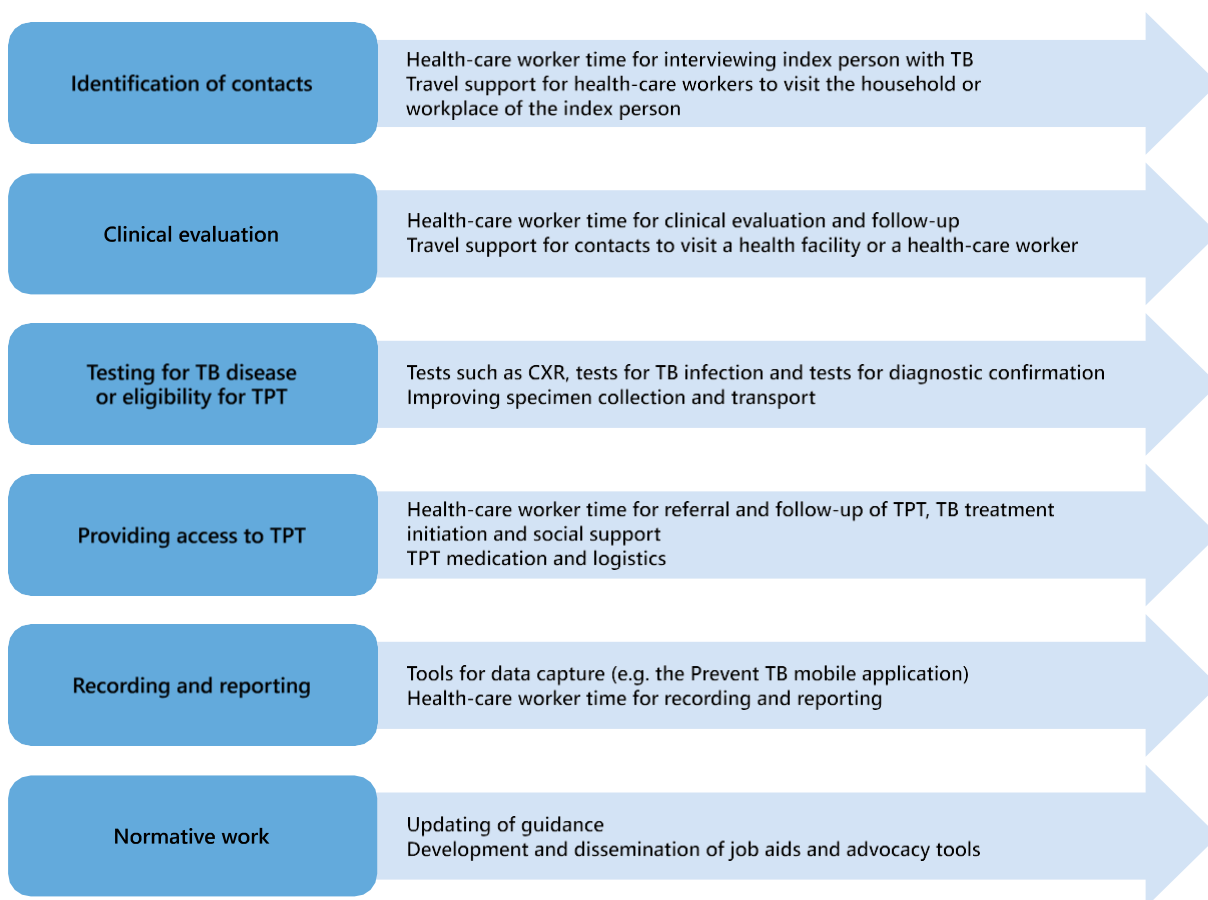
## Оцінка тягаря

- Популяції кожної цільової групи (ЛЖВІЛ, контакти, клінічні групи ризику, інші групи ризику)
- Дім та інші ділянки (медичні заклади, центри АРТ), які будуть охоплені для поширення послуг з питань ПЛТ

## Інвестиції у цільові популяції

- Тест на виявлення туберкульозної інфекції (ШТТ/ШТА/IGRA) відповідно до національної політики (наприклад, загальне постачання тестового обладнання, плата за закупівлю поставок, забір та транспортування зразків)
- Доступ до послуг рентгенографії органів грудної клітини відповідно до національної політики (наприклад, безкоштовні ваучери для осіб, аутсорсинг послуг рентгенографії органів грудної клітини для представників приватного сектору)
- Направлення на дослідження (наприклад, оплата візитів контактів, забір та транспортування зразків)
- Інтеграція досліджень контактів щодо функцій та зобов'язань існуючої системи охорони здоров'я.
- Визначення людських ресурсів, необхідних для впровадження та контролю за виконанням дослідження контактів.
- Навчання та посилення потенціалу фахівців у сфері охорони здоров'я, соціальних працівників та інших виконавців.
- Оплата візитів або винагорода для фахівців у сфері охорони здоров'я, соціальних працівників або інших виконавців досліджень контактів.
- Оплата візитів нульових пацієнтів з ТБ та контактів до установ для скринінгу, тестування та продовження ПЛТ.
- Посилення реєстрації та звітування даних (оновлення існуючих електронних систем даних змінними для ПУПЛТ або прийняття цифрових інструментів, таких як мобільний додаток ВООЗ *PreventTB* (3)).
- Підвищення поінформованості серед пацієнтів, контактів та громад.
- Статті витрат на посилення дослідження контактів описані на [рис. А3.1](#)

**Рис. А3.1. Орієнтовні калькуляційні статті для посилення дослідження контактів**



РГ ОГК – рентгенографія органів грудної клітини; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу

## Виключити захворювання на ТБ

- Підтримувати регулярні скликання та консультації з національною технічною робочою групою чи подібним механізмом для перегляду стратегій виключення захворювання на ТБ перед проведенням ПЛТ серед цільових популяцій.
- Розробити та впровадити план розробки людських ресурсів, включаючи наймання, навчання, наставництво та постійну сенсibiлізацію при скринінгу на ТБ, сімейному консультуванні та оцінці придатності до ПЛТ.
- Якщо РГ ОГК застосовується для скринінгу на туберкульоз згідно з національними керівництвами, потрібно буде виділити фінансування на
  - обладнання (наприклад, для цифрової рентгенографії, КМД),
  - логістику,
  - технічне обслуговування обладнання,
  - навчання клініцистів та інших фахівців у сфері охорони здоров'я щодо зчитування результатів РГ ОГК, та/або
  - наймання рентгенографічних служб у приватному секторі (наприклад, безкоштовні ваучери на РГ ОГК для осіб, які отримують догляд в державних або в приватних установах).
- Розширити доступ до швидкої діагностики ТБ, таких як mWRD та ліпоарабіноманнановий тест бокового зсуву.
- Встановити або посилити забір та транспортування зразків на основі потреб різних цільових популяцій (наприклад, дітей).
- Друк та розповсюдження СОП та інструкцій для скринінгу на ТБ.

## Тест на виявлення туберкульозної інфекції

Для тестування на виявлення ТБ необхідно враховувати таке:

- вартість за тест та приблизна кількість цільових популяцій для тестування;
- оплата візитів осіб, які розглядаються для ПЛТ, та фахівців у сфері охорони здоров'я для отримання доступу до тестування ШТТ/ШТА та IGRA та зчитування ШТТ/ШТА;



- винагорода для фахівців у сфері охорони здоров'я та лаборантів;
- технічне обслуговування холодильного ланцюга для туберкуліну;
- навчання, посилення потенціалу та постійний підтримуючий нагляд;
- технічне обслуговування лабораторних служб для IGRA та забору та транспортування зразків;
- наймання лаборантів або лабораторних служб за потребою, в тому числі з приватного сектора;
- посилення управління ланцюгами поставок для забезпечення безперебійного постачання туберкуліну або пробірок для забору крові та реактивів IGRA; та
- інструменти для рутинного збору даних, бажано електронні.

## ПЛТ

Для ПЛТ потрібно таке:

- препарати схем для різних груп ризику;
- закупівля (наприклад, фрахт, плата за закупівлю, складування, переупаковка);
- додаткові лікарські засоби (наприклад, резервний запас, підтримуючі ліки, такі як вітамін B6); та
- підтримка прихильності до лікування (наприклад, телефонні дзвінки, SMS-повідомлення, відеозв'язок, додаткові візити додому)

## Людські ресурси

Для людських ресурсів в рамках ПЛТ потрібно таке:

- наймання додаткового персоналу та/або винагорода для медперсоналу громади або волонтерів;
- дослідження контактів:
  - перевезення фахівців у сфері охорони здоров'я та
  - перевезення контактів до закладів для скринінгу на ТБ, дослідження та ПЛТ;
- надання ПЛТ та подальше спостереження;
- робота лабораторій;
- нагляд та моніторинг;
- розповсюдження на управління лікарськими засобами; та
- посилення та підтримка потенціалу;
  - навчання фахівців у сфері охорони здоров'я та
  - інструкції

## Створення попиту

Для створення попиту на ПЛТ потрібно таке:

- пропаганда фахівцями в області охорони здоров'я та ключовими зацікавленими сторонами;
- сенсibiлізація фахівців у сфері охорони здоров'я;
- сенсibiлізація осіб, що вилікували ТБ, ЛЖВІЛ та інших на рівні громади;
- консультування нульових пацієнтів та їхніх сімей; та
- матеріали з медичної освіти для популяцій ризику та їхніх сімей.

## Моніторинг і оцінка

МіО вимагає:

- систем збору даних: електронні інструменти для реєстрації та звітування; та
- оновлення інструментів або створення нових для реєстрації елементів даних для показників програми та лікування (таких як небажані явища) ТБ та/або ВІЛ.

## Список літератури

1. TB module of the Integrated Health Tool for planning and costing. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://tb.integratedhealthtool.org>).
2. Costing guidelines for tuberculosis interventions. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240000094>).
3. Prevent TB Digital Platform. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/activities/preventing-tb>).

# Додаток 5. Контрольний список складових ПУПЛТ в оглядах національних програм

**Загальна інформація:** Огляд програми є невід’ємною частиною циклу управління програмою боротьби з ТБ. Це структурований метод оцінки ефективності програми та покращення її якості; це також основа для розробки або оновлення національного стратегічного плану. ПУПЛТ є одним із кількох профілактичних заходів, передбачених у Стратегії подолання туберкульозу, таких як виявлення випадків ТБ, заходи боротьби з інфекцією, профілактика та лікування супутніх захворювань (наприклад, ВІЛ), доступ до єдиної системи охорони здоров’я, соціальний захист та подолання бідності.

**Цілі:** Під час огляду буде визначено, як ПЛТ впроваджується в державних та приватних службах охорони здоров’я, гарантуючи, що:

- національні керівництва оновлюються відповідно до актуальних міжнародних рекомендацій, а національний стратегічний план передбачає достатньо ресурсів для впровадження керівництв;
- відповідний персонал, зацікавлені сторони та групи експертів залучені до впровадження керівництв;
- доступні чіткі вказівки щодо виявлення цільових популяцій для ПЛТ, виключення захворювання на ТБ, діагностики туберкульозної інфекції або оцінки придатності пацієнта до ПЛТ, а також надання ПЛТ, за необхідності;
- доступне лікарське забезпечення, щоб допомогти ефективно розпочати та завершити ПЛТ;
- дані систематично реєструються для моніторингу показників у каскаді допомоги при ПЛТ; та
- доступна інша підтримка впровадження, наприклад, навчання, пропаганда та управління товарами.

Персонал відіграє певну роль у впровадженні ПЛТ. Персонал, який пройде опитування:

- старший керівний персонал національних та субнаціональних програм боротьби з ТБ та національної програми боротьби з ВІЛ/СНІДом;
- фахівці у сфері охорони здоров’я та медперсонал громади, залучені до лікування туберкульозу та ВІЛ-інфекції, дослідження побутових контактів, діагностичних послуг у медичних закладах (як у державному, так і в приватному секторах, як на первинному, так і на вторинному рівнях охорони здоров’я); та
- персонал в інших державних секторах, таких як первинна медико-санітарна допомога, лікарні, служби охорони праці (наприклад, гірничодобувна промисловість), служби охорони здоров’я в’язниць та заклади скринінгу мігрантів.

У [Таблиці А5.1](#) представлено контрольний список складових ПЛТ, що використовуються під час огляду НПТ (1). Елементи повинні бути представлені у НПТ, керівництвах та національному стратегічному плані (2).

**Таблиця А5.1 Контрольний список складових ПЛТ для оглядів програми**

Захід	Поточний статус	Подальші етапи
<b>Управління та політика</b>		
Чи існує національний координаційний механізм або національна технічна група експертів для підтримки		
ПУПЛТ?		
Чи входить ПЛТ до національних стратегічних планів з подолання ТБ та ВІЛ?		
Чи надаються винагороди або підтримка у переміщенні для забезпечення систематичного скринінгу на ТБ та оцінки осіб, яким призначається ПЛТ?		
Чи існують діагностичні алгоритми, що визначають роль тестування на виявлення туберкульозної інфекції та РГ ОГК та узгодження з алгоритмами виявлення випадків ТБ або скринінгу на ТБ?		
Чи існують методи профілактичного лікування та критерії вибору схем ПЛТ для різних популяцій?		
Чи здійснюється підтримка для людей, які отримують ПЛТ?		
<b>Національний стратегічний план з подолання ТБ</b>		
Узгоджені оцінки витрат на впровадження керівництв		
щодо національних показників ПУПЛТ		
Перегляд національного стратегічного плану з подолання ТБ		
<b>Оновлення керівництва</b>		
Чи узгодженні національні керівництва щодо ТБ та ВІЛ з актуальними рекомендаціями ВООЗ?		
Зустріч національної технічної групи експертів		
Виявлення (пріоритетних) груп ризику		
Діагностичний алгоритм (роль тестування на виявлення туберкульозної інфекції та РГ ОГК)		
Варіанти лікування (схеми, критерії вибору)		
Розповсюдження керівництв серед ключових зацікавлених сторін		
<b>План розширення ПУПЛТ</b>		
Зустріч групи зацікавлених сторін для підтримки поширення ПЛТ (керівники програм боротьби з ТБ та ВІЛ, представники міністерств, відповідальних за в'язниці, мігранти, особи, що вживають наркотичні засоби)		
Чи планується поширення коротшої схеми ПЛТ на основі рифаміцину?		
Чи планується розширення доступу до РГ ОГК та тестів на виявлення туберкульозної інфекції; наприклад, щоб оцінити людей, які живуть з ВІЛ, які отримують АРТ, або дорослих побутових контактів хворих на ТБ?		
Охоплення людей, які живуть з ВІЛ		

Захід	Поточний статус	Подальші етапи
Охоплення дитячих побутових контактів віком до 5 років		
Охоплення побутових контактів віком від 5 років		
Охоплення клінічних груп ризику та інших контактів		
Механізми підтримки для людей, які отримують ПЛТ		
<b>Навчання</b>		
Вимагає оцінки		
Навчальні модулі та матеріали громадської освіти (врахуйте електронні інструменти навчання)		
Пропаганда ключовими фахівцями в області охорони здоров'я		
Орієнтація медиків, лікарів, медсестер, медичного персоналу та медперсоналу громади на схеми, лікування, управління небажаними явищами		
<b>Робота з громадськістю</b>		
Карти громадських медичних закладів, медперсоналу громади та волонтерів		
Карти громадських організацій		
План залучення зацікавлених сторін громади до інформування та впровадження скринінгу на ТБ, ПЛТ та подальше спостереження		
<b>Моніторинг і оцінка</b>		
Оновлення інструментів реєстрації та звітності відповідно до національних показників ПЛТ		
Електронні інструменти для збору даних та звітування		
Системи моніторингу та управління небажаними явищами		
Огляд впровадження ПЛТ на всіх рівнях та контрольних візитів		
Дані, зібрані з ПУПЛТ для ЛЖВІЛ, дитячих побутових та інших контактів		
Дані, зібрані щодо інших клінічних груп ризику (силікоз, діаліз, анти-ФНП терапія, трансплантація)		

Захід	Поточний статус	Наступний етап
<b>Закупівля та управління поставками</b>		
Включення рифапентину до національного переліку важливих лікарських засобів		
Реєстрація рифапентину або механізмів відмови від імпорту для полегшення поставок		
Прогнозування потреб у ліках та діагностиці		
Розміщення замовлень ліків та діагностики		
Упаковка та постачання		
Управління запасами		

АРТ – антиретровірусна терапія; РГ ОГК – рентгенографія органів грудної клітини; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ПУПЛТ – програмне управління профілактичним лікуванням туберкульозу; ТБ – туберкульоз; ФНП – фактор некрозу пухлини; ПЛТ – профілактичне лікування туберкульозу; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

## Список літератури

1. Guidance on conducting reviews of tuberculosis programmes. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240085817>).
2. Guidance for national strategic planning for tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240052055>).

# Додаток 6. Змінні, що збираються для оцінки контактів хворих на ТБ

У Таблиці А6.1 представлений список змінних, за якими необхідно збирати дані для нульових пацієнтів та їхніх контактів при дослідженні контактів хворого на ТБ. Дані можуть бути зібрані на різних етапах дослідження. Як правило, демографічні дані та більша частина анамнезу доступні під час першого візиту, тоді як інші деталі, такі як результати тестів для виключення ТБ, підтвердження інфекції або початку ПЛТ, будуть зібрані під час подальших візитів. В ідеалі дані повинні бути зареєстровані в електронному вигляді, щоб полегшити пошук, зберігання та аналіз.

**Таблиця А6.1 Пропоновані змінні даних для збору на різних етапах дослідження контактів**

<b>Нульовий пацієнт</b>			
Реєстраційний номер			
Прізвище			
Ім'я			
Дата опитування			
Назва клініки			
Районний координатор з питань ТБ			
Особа, яка проводить дослідження контактів			
Чи проходив пацієнт скринінг на ТБ вдома?			Так/ні
<b>Демографічні дані</b>			
Дата народження			
Стать			
Адреса			
Професія			
Список побутових контактів			
Прізвище та ім'я		Вік	Стать
1			
2			

Поточний епізод ТБ	
У вас був кашель?	Так/ні
Якщо так, то як довго?	
Ви кашляєте кров'ю або кров'яним мокротинням?	Так/ні
Якщо так, то як довго?	
У вас була лихоманка?	Так/ні
Якщо так, то як довго?	
У вас була суттєва втрата ваги? ( $\geq 3$ кг за місяць)	Так/ні
У вас виникала нічна пітливість протягом більше 3 тижнів протягом останніх 4 тижнів?	Так/ні
Чи спостерігали ви набряки та/або ущільнення на шиї, пахвах або в паху?	Так/ні
Попередній епізод ТБ	
Чи у вас діагностували ТБ?	Так/ні
Якщо так, то ви приймали призначені препарати?	
Чи контактували з хворими на ТБ?	Так/ні
Якщо так, то чи є ця особа побутовим контактом хворого на ТБ?	
Анамнез	
Який тип ТБ у цього пацієнта?	
Який ВІЛ-статус у цього пацієнта?	
Чи було проведено РГ ОГК?	Так/ні
Якщо так, то яким був результат?	
Чи було проведено аналіз мокроти?	Так/ні
Якщо так, то якими були результати?	
Чи спостерігається у пацієнта позалегеневий ТБ?	Так/ні

## Контакти

**(Якщо контакт відповів «так» на будь-яке запитання щодо скринінгу на симптоми, направте його/її до медичного закладу для тестування на виявлення туберкульозу. Якщо відповідь «ні», направте його/її на оцінку придатності до ПЛТ та/або тестування на виявлення туберкульозної інфекції.)**

### Контактна та особиста інформація

Ідентифікатор нульового пацієнта

Прізвище нульового пацієнта

Ім'я нульового пацієнта

Номер контакту

1/2/3/4

Прізвище контакту

Ім'я контакту

Дата народження контакту

Стать контакту

Який зв'язок між контактом та нульовим пацієнтом?

Адреса

Дата опитування

Який номер візиту?

1, 2, 3 або 4

Телефон контакту

### Скринінг на симптоми ТБ

Ви кашляєте?

Так/ні

Якщо так, то як довго?

Ви кашляєте кров'ю або кров'яним мокротинням?

Так/ні

Якщо так, то як довго? (тижнів)

У вас була лихоманка?

Так/ні

Якщо так, то як довго? (тижнів)

У вас була суттєва втрата ваги?

Так/ні

У вас виникла нічна пітливість протягом більше 3 тижнів протягом останніх 4 тижнів?

Так/ні

Чи спостерігали ви набряки та/або ущільнення на шиї, пахвах або в паху?

Так/ні



<b>Анамнез</b>	
Чи у вас діагностували ТБ?	Так/ні
Чи проходили ви тестування на виявлення ВІЛ?	Так/ні
Якщо так, ви ВІЛ-позитивні?	
Якщо так, то які препарати ви приймаєте? (див. карту лікарських засобів)	
Чи є у вас інші основні захворювання?	Так/ні
Якщо так, то вкажіть.	
<b>Ступінь впливу на нульового пацієнта</b>	
Скільки годин на добу ви проводите в одній кімнаті з нульовим пацієнтом?	
Ви ділите ліжко з нульовим пацієнтом?	Так/ні
Ви спите в одній кімнаті з нульовим пацієнтом?	Так/ні
Як довго ви живете в одному будинку з нульовим пацієнтом?	
Результати медичного обстеження: заповнюються в клініці лікарем або районним координатором з питань ТБ, якщо контакт проходить скринінг на ТБ.	
Дата медичного обстеження	
Результати РГ ОГК	
Тест на виявлення туберкульозної інфекції (ТШТ, IGRA або ТША)	
Результати аналізу мокроти	
Результат медичного обстеження	
Чи було розпочато ПЛТ?	Так/ні/невідомо
Якщо так, то яка схема застосовується?	
Дата початку ПЛТ	
Дата завершення ПЛТ	
Якщо розпочато лікування ТБ, вкажіть реєстраційний номер хворого на ТБ.	

# Профілактичне лікування туберкульозу

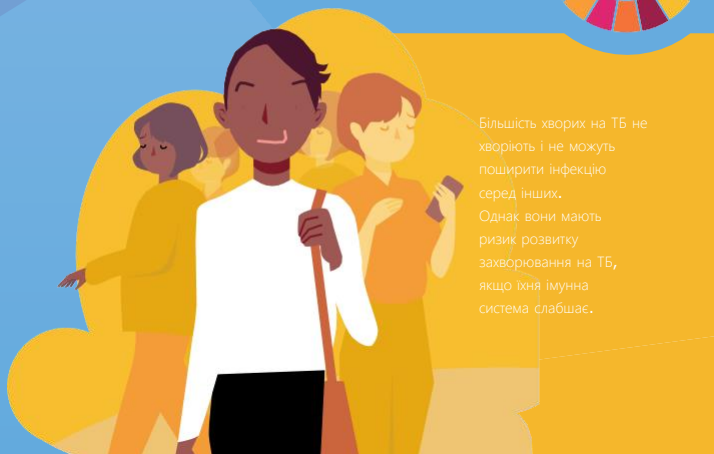
Профілактичне лікування туберкульозу (ПЛТ) може зупинити прогресування інфекції до захворювання.



## Що таке туберкульозна інфекція?

Туберкульоз (ТБ) викликається бактеріями, які поширюються повітрям і можуть заразити будь-кого. Іноді людина заражається бактеріями, але заражається ТБ не відразу. У цьому випадку бактерії ТБ залишаються неактивними в організмі, і людина має туберкульозну інфекцію.

У осіб з туберкульозною інфекцією не проявляються ознаки чи симптоми туберкульозу.



Більшість хворих на ТБ не хворіють і не можуть поширити інфекцію серед інших. Однак вони мають ризик розвитку захворювання на ТБ, якщо їхня імунна система слабшає.

## Чи є в мене ризик?

Ви можете заразитися туберкульозними бактеріями, навіть якщо не хворієте. Насправді, приблизно 1 з 4 людей у світі, за оцінками, має туберкульозну інфекцію, більшість з яких добре себе почувають.

У деяких інфікованих людей розвинеться захворювання на ТБ.

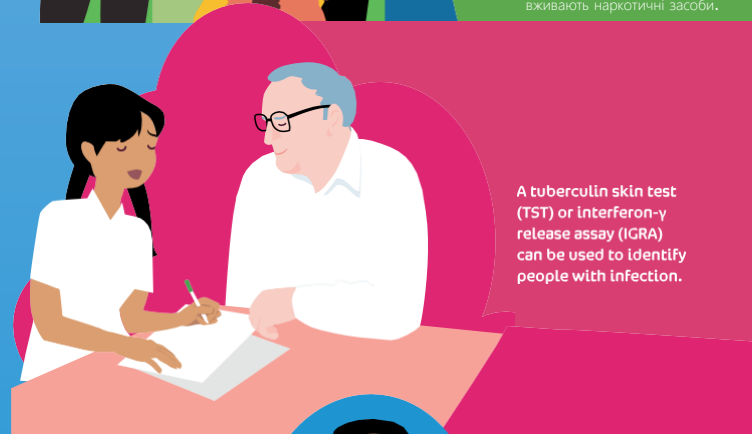


Ризик активної форми ТБ вище, якщо ви:

- живете поруч або перебуваєте у тісному контакті із хворим на ТБ
- живете із ВІЛ
- належите до інших груп високого ризику, включаючи людей, які починають анти-ФНП терапію або проходять діаліз, реципієнтів на трансплантацію органів або переливання крові, маєте сіркозу, а також належите до ув'язнених, фахівців у сфері охорони здоров'я, іммігрантів з країн з великим тягарем ТБ, бездомних та осіб, що вживають наркотичні засоби.

## Чи потрібно мені профілактичне лікування ТБ?

Якщо у вас є ризик, то ваш лікар спочатку виключить захворювання на ТБ, перш ніж оцінить, чи потрібне ПЛТ.



A tuberculin skin test (TST) or interferon-γ release assay (IGRA) can be used to identify people with infection.

## Які існують варіанти лікування?

Сьогодні доступно багато варіантів ПЛТ. Нові, коротші варіанти лікування надають людям захист від ТБ протягом багатьох років, якщо лікування тривало лише 1 або 3 місяці або більше 6 місяців у минулому.



Важливо пройти повний курс профілактичного лікування ТБ, щоб він був ефективним.

**Захистіть себе і своїх близьких!**





За додатковою інформацією звертайтеся:

Всесвітня програма боротьби з

туберкульозом Всесвітньої

організації охорони здоров'я

20, Avenue Appia CH-1211 Женева 27

Швейцарія

Веб-сайт: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)

