ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР КОНТРОЛЮ
ЗА СОЦІАЛЬНО НЕБЕЗПЕЧНИМИ ХВОРОБАМИ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ТУБЕРКУЛЬОЗ

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2014

Склад мультидисциплінарної робочої групи з підготовки в 2014 році адаптованої клінічної настанови «Туберкульоз»

Ханюков Є.В.	Перший заступник Голови Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань - голова робочої групи
Сакальська О.П.	начальник управління соціально небезпечних хвороб Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань – заступник голови робочої групи
Фещенко Ю.І.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України та НАМН України зі спеціальності «Пульмонологія та фтизіатрія», д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
Антоняк С.М.	завідувач відділення СНІДу Клініки ДУ «Інститут епідеміології і інфекційних захворювань ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
Білогорцева О.І.	д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ із спеціальності «Дитяча фтизіатрія», завідувач відділення дитячої фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України»
Барбова А.І.	к.мед.н., стар.наук.співр., директор Центральної Референс-лабораторії з мікробіологічної діагностики МОЗ України
Бондар В.Є.	головний спеціаліст Управління контролю якості медичних послуг МОЗ України
Василькова А.М.	начальник відділу організації медико-соціальної допомоги управління протидії ТБ Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань
Колісник Н.С.	Доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету. Лікар - дитячий фтизіатр, к.мед.н., доцент
Литвиненко Н.А.	к.мед.н., старший науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України»
Матюха Л.Ф.	доцент кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальностей «Загальна практика – сімейна медицина»
Мотрич І.В.	менеджер відділу моніторингу та оцінки програми “зупинимо ТБ в Україні» проекту Глобального фонду по боротьбі зі СНІДом, ТБ та малярією
Новохатній Ю.О.	завідувач відділом особливо небезпечних інфекцій Центральної санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України

Павлова О. В.	Заступник директора ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров’я України»
Рубан І.Л.	Головний лікар Київської міської дитячої клінічної туберкульозної лікарнні
Сіренко І.О	Завідувачка кафедри дитячої фтизіатрії і пульпонології ХМАПО, д.мед.н., професор
Сметаніна О.Р.	Програмний менеджер з ТБ/ВІЛ МБФ "Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІД в Україні"
Стельмах О.М.	директор ДЗ «Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом МОЗ України»
Суханова Л.А.	Доцент кафедри дитячої фтизіатрії і пульпонології ХМАПО, к.мед.н., доцент
Терлеєва Я.С.	Начальник відділу лікуваня туберкульозу ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров’я України»
Черенько С.О.	д.мед.н., професор, завідувач відділення фтизіатрії ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України ";
Щербак-Верлань Б.Ю.	спеціаліст відділу інфекційних захворювань Бюро ВООЗ в Україні

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Талаєва Т.В.	Заступник Генерального директора ДП «Державний експертний центр МОЗ України», д.мед.н.
Ліщишина О.М.	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст. наук. співробітник
Горох Є.Л.	Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.
Шилкіна О.О.	Начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров’я Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Мельник Є.О.	Начальник Відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Склад мультидисциплінарної робочої групи з підготовки в 2012 році адаптованої клінічної настанови «Туберкульоз»

Ханюков Є.В.	Перший заступник Голови Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань - голова робочої групи
Сакальська О.П.	начальник управління соціально небезпечних хвороб Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань – заступник голови робочої групи
Фещенко Ю.І.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України та НАМН України зі спеціальності «Пульмонологія та фтизіатрія», д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
Антоняк С.М.	завідувач відділення СНІДу Клініки ДУ «Інститут епідеміології і інфекційних захворювань ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
Білогорцева О.І.	д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ із спеціальності «Дитяча фтизіатрія», завідувач відділення дитячої фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України»
Білозір Л.І.	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, асистент, к.мед.н.
Барбова А.І.	к.мед.н., стар.наук.співр., директор Центральної Референс-лабораторії з мікробіологічної діагностики МОЗ України
Большак Л.В.	заступник головного лікаря Луганського обласного протитуберкульозного диспансеру
Бондар В.Є.	головний спеціаліст Управління контролю якості медичних послуг МОЗ України
Василькова А.М.	начальник відділу організації медико-соціальної допомоги управління протидії ТБ Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань
Гелюх Є.П.	програмний спеціаліст туберкульоз/ВІЛ, МБФ "Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІД в Україні"
Гордієнко Л.М.	лікар загальної практики-сімейний лікар Хотівської АЗПСМ
Жидко Т.І.	Головний дитячий фтизіатр ГУОЗ Харківської облаті
Коваль Г.В.	заступник головного лікаря з диспансерної роботи Херсонського обласного протитуберкульозного диспансеру, головний позаштатний фтизіатр Управління охорони здоров'я Херсонської обласної держадміністраці

Ковальова Г.Г.	заступник головного лікаря Донецької обласної туберкульозної лікарні, головний позаштатний фтизіатр Головного управління охорони здоров'я Донецької обласної держадміністрації
Колісник Н.С.	Доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету. Лікар - дитячий фтизіатр, к.мед.н., доцент
Литвиненко Н.А.	к.мед.н., старший науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України»
Манів Л.Я.	лікар-фтизіатр Івано-Франківського фтизіопульмонологічного центру
Матюха Л.Ф.	доцент кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальностей «Загальна практика – сімейна медицина»
Мойсеєва Н.М.	менеджер з ВІЛ/ТБ Фонду "Розвиток України"
Мотрич І.В.	менеджер відділу моніторингу та оцінки програми “зупинимо ТБ в Україні» проекту Глобального фонду по боротьбі зі СНІДом, ТБ та малярією
Новохатній Ю.О.	завідувач відділом особливо небезпечних інфекцій Центральної санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України
Павленко О.М.	перший заступник директора ДЗ «Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом МОЗ України» - секретар робочої групи
Павлова О. В.	спеціаліст з впровадження медичних программ організації РАТН (программа оптимальних технологій в охороні здоров'я) в Україні
Рубан І.Л.	Головний лікар Київської міської дитячої клінічної туберкульозної лікарнні
Серговський В.Ю.	заступник голови Національного комітету Товариства Червоного Хреста України
Сіренко І.О	Завідувачка кафедри дитячої фтизіатрії і пульпонології ХМАПО, д.мед.н., професор
Сметаніна О.Р.	Програмний менеджер з ТБ/ВІЛ МБФ "Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІД в Україні"
Стельмах О.М.	директор ДЗ «Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом МОЗ України»
Суханова Л.А.	Доцент кафедри дитячої фтизіатрії і пульпонології ХМАПО, к.мед.н., доцент
Царенко А.В.	доцент кафедри паліативної і хоспісної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика

Черенько С.О.	д.мед.н., професор, завідувач відділення фтизіатрії ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України ";
Щербак-Верлань Б.Ю.	спеціаліст відділу інфекційних захворювань Бюро ВООЗ в Україні

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Степаненко А.В.	Радник Міністра охорони здоров'я, Консультант ДП «Державний експертний центр МОЗ України», д.мед.н., професор
Ліщишина О.М.	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст. наук. співробітник
Горох Є.Л.	Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.
Шилкіна О.О.	Начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Мельник Є.О.	Начальник Відділу доказової медицини ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2017 рік

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)

Рецензенти

Крижановський Д. Г.	зав. кафедрою фтизіатрії Дніпропетровської державної медичної академії, директор Дніпропетровського обласного комунального клінічного лікувально-профілактичного об'єднання "Фтизіатрія", професор, д.мед.н.
Процюк Р.Г.	Професор кафедри фтизіатрії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, професор, д.мед.н.
Мельник В.П.	зав. кафедрою інфекційних хвороб, фтизіатрії і пульмонології та шкірних та венеричних хвороб Київського медичного університету УАНМ, професор, д.мед.н.
М'ясніков В.Г.	професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, професор, д.мед.н.

Зміст

Перелік скорочень

Підґрунтя

Передмова – 2006 р.

Передмова – 2011 р.

1 Вступ

1.1. Довідкова інформація

1.2. Епідеміологія туберкульозу в Англії та Уельсі

2 Методологія – 2006 р.

2.1. Мета

2.2 Сфера охоплення

2.3. Аудиторія

2.4. Обмеження у настанові

2.5. Інша робота, що має відношення до настанови

2.6. Підґрунтя

2.7. Процес розроблення настанови

2.8. Оцінка потреб у медичній допомозі

2.9. Фінансування

2.10. Методологія – 2011 р.

2.11. Сфера часткового оновлення

2.12. Група з розроблення настанови щодо часткового оновлення

2.13. Оновлення настанови

3 Основні ідеї настанови

3.1. Ключові пріоритети для впровадження

3.2. Алгоритми

3.3. Критерії аудиту

4 Цілі та принципи протитуберкульозної медичної допомоги

4.1. Існуюча організація обслуговування

4.2. Комунікація та інформація для пацієнтів

4.3. Коінфікування ВІЛ

Настанова: діагностика і лікування

5 Діагностика

5.1. Діагностика латентного туберкульозу

5.2. Діагностика активного туберкульозу

5.3. Прискорені діагностичні тести: молекулярні методи

5.4. Прискорені діагностичні тести: автоматизоване дослідження на рідких середовищах

6 Ведення туберкульозу органів дихання

6.1. Медикаментозне лікування

6.2. Інфекційний контроль

7 Ведення позалегеневого туберкульозу

7.1. Туберкульозний менінгіт

7.2. Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів

7.3. Туберкульоз кісток і суглобів: медикаментозне лікування

7.4. Туберкульоз кісток і суглобів: стандартне лікувальне хірургічне втручання

7.5. Перикардіальний туберкульоз

7.6. Дисемінований (у т.ч. міліарний) туберкульоз

7.7. Інші вогнища інфекції

8 Моніторинг, дотримання режиму та завершення лікування

8.1. Завершення лікування і подальше спостереження

8.2. Покращення дотримання режиму лікування: лікування під безпосереднім наглядом

8.3. Покращення дотримання режиму лікування: нефармакологічні стратегії

9 Оцінка ризику та інфекційний контроль щодо медикаментозно-резистентного туберкульозу

9.1. Фактори ризику

9.2. Направлення

9.3 Інфекційний контроль

9.4. Лікування туберкульозу без медикаментозної мультирезистентності

10 Ведення латентного туберкульозу

10.1. Режими лікування латентної туберкульозної інфекції

10.2. Фактори ризику щодо туберкульозної інфекції: відбір пацієнтів для лікування латентної туберкульозної інфекції

Настанова: профілактика туберкульозу і боротьба з ним

11 Вакцинація БЦЖ

11.1. Огляд

11.2. Новонароджені

11.3. Немовлята і діти старшого віку

11.4. Новоприбулі з країн з високою захворюваністю

11.5. Медичні працівники

11.6. Вакцинація БЦЖ осіб, які контактують з хворими на активний туберкульоз

11.7. Інші групи

12 Активне виявляння захворювання

12.1. Огляд

12.2. Відстеження контактів: передача від людини до людини

12.3. Відстеження контактів: передача від худоби до людини

12.4. Відстеження контактів: випадки туберкульозу на повітряному транспорті

12.5. Відстеження контактів: випадки туберкульозу у школах

12.6. Відстеження контактів: громадські заклади догляду за дітьми

12.7. Відстеження контактів: пацієнти стаціонару

12.8. Скринінг новоприбулих (осіб, які нещодавно прибули або повернулися до Великобританії)

12.9. Вуличні бездомні

13 Профілактика інфекції у конкретних умовах

13.1. Лікувальні заклади: нові працівники

13.2. Лікувальні заклади: професійна гігієна

13.3. Тюрми та місця утримання під вартою

14 Повідомлення та посилений нагляд

14.1. Нагляд за туберкульозом

14.2. Передбачені законом повідомлення про інфекційні захворювання

14.3. Посилений нагляд за туберкульозом в Англії, Уельсі та Північній Ірландії

14.4. Моніторинг результатів лікування в Англії, Уельсі та Північній Ірландії

14.5. Мережа MycobNet (Великобританія)

15 Пріоритети подальших досліджень

16 Література

Перелік скорочень

BTS	Британське торакальне товариство
GRADE	розроблення, оцінка та експертиза клінічних рекомендацій
HPA	Агентство захисту здоров'я
NCC-CC	Національний центр співробітництва з хронічних захворювань
NHS	Національна служба охорони здоров'я
NICE	Національний інститут здоров'я та клінічної досконалості Великобританії
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АРТ	антиретровірусна терапія
АТР	алерген туберкульозний рекомбінантний
БЦЖ	вакцина Кальметта-Герена
ВААРТ	високоактивна антиретровірусна терапія
ВДТБ	вперше діагностованим випадок туберкульозу
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	відносний ризик
ГІТ	гамма-інтерферон-тест
ГКС	глюкокортикостероїди
ГРН	група з розробки настанови
ДІ	довірчий інтервал
ДОТ	лікування під безпосереднім спостереженням
ІТБ	інший вид туберкульозу
КЕДВ	коефіцієнт ефективності додаткових витрат
КСБ	кислотостійкі бактерії
КСШ	коефіцієнт співвідношення шансів
КТ	комп'ютерна томографія
ЛКК	лікарська консультаційна комісія
ЛЖВ	люди, що живуть з ВІЛ
ЛТІ	латентна туберкульозна інфекція
МБТ	мікобактерія туберкульозу
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МР ТБ	мультирезистентний туберкульоз
НЛТБ	невдача лікування туберкульозу
НПТ	Національна програма боротьби з туберкульозом
ПЗТБ	позалегеневий туберкульоз
ПЛІ	профілактичне лікування ізоніазидом
ЛПП	лікування після перерви
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПМСД	первинна медико-санітарна допомога
ПНТ	посилений нагляд за туберкульозом
ПОЗ	підрозділи охорони здоров'я
ППД-Л	очищений білковий дериват
ПРТБ	полірезистентний туберкульоз
ПСІЗ	повідомлення про смертність від інфекційних захворювань
ПТП	протитуберкульозні препарати
ПШЕ	повний штатний еквівалент
РГ	робоча група
РРТБ	туберкульоз із розширеною резистентністю
РЖСЯ	рік життя, скоригований на якість
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РМР ТБ	ризик МР ТБ
РТБ	рецидив туберкульозу
СІР	синдром імунної реконституції
СМР	спинномозкова рідина
СНІД	синдром набутого імунодефіциту людини
СШ	співвідношення шансів
ТБ	туберкульоз
ТБЛ	туберкульоз легень
ТМЧ	тест медикаментозної чутливості
ТШП	туберкулінова шкірна проба
ХП	хіміопрофілактика
ХТ	хіміотерапія
ЦНС	центральна нервова система
Е	етамбутол
Н	ізоніазид
R	рифампіцин
S	стрептоміцин
Z	іразинамід

Підґрунтя

У 2006 році Національний центр співробітництва з хронічних захворювань опублікував Настанову з клінічної діагностики і ведення туберкульозу (далі – ТБ) та заходів щодо його профілактики й боротьби з ним. Розділ цієї Настанови з діагностики латентного ТБ оновлений групою NICE зі скорочених клінічних настанов.

Передмова – 2006 р.

Туберкульоз є одним з найстаріших ворогів людини, якого вже кілька століть вважають однією з найстрашніших бід. Одним із тріумфів сучасної медицини стала розробка вакцини та лікарських засобів, здатних боротися з цим давнім захворюванням, і зараз він нечасто турбує тих, хто народився у сучасному західному суспільстві. Проте, ТБ досі може іноді спричиняти велике занепокоєння, наприклад, коли з'являються повідомлення про місцеві спалахи цієї хвороби, тому дуже важливо зберігати пильність. Упродовж більшої частини двадцятого сторіччя кількість повідомлень про ТБ неухильно зменшувалася, але в останньому десятиріччі ця тенденція не збереглася. У деяких расових групах спостерігається набагато вища захворюваність на ТБ, ніж в інших, і, незалежно від етнічного походження, це захворювання більше поширено серед тих, хто знаходиться у складних соціальних обставинах. Крім того, у різних частинах світу зберігаються масштабні джерела ТБ, причому, існують зростаючі осередки інфекції, стійкої до лікарських засобів. З усіх цих причин необхідно, як і раніше, зосереджувати увагу на оптимальному веденні ТБ, і саме це є метою даної Настанови.

Національний інститут здоров'я та клінічної досконалості Великобританії (National Institute for Health and Clinical Excellence, далі – NICE) доручив підготувати цю Настанову замість Настанови з туберкульозу Британського торакального товариства, яка багато років успішно використовувалася у Великобританії в якості головного джерела порад щодо лікування ТБ. Сфера застосування цієї Настанови надзвичайно широка, і ми були зобов'язані розділити цю роботу між двома окремими групами експертів: одна з яких займалася діагностикою та лікуванням, а друга – профілактикою ТБ і боротьбо з ним. Обидві групи користувалися методологією, яка стала нашою стандартною методологією, спочатку визначаючи основні аспекти захворювання, а потім проводячи пошук і оцінку найкращої доречної доказової бази. У деяких сферах, особливо стосовно профілактики ТБ та боротьби з ним, знайти сильну доказову базу надзвичайно складно. В усіх випадках групи експертів з розроблення Настанови намагалися розробити практичні рекомендації, незалежно від того, скільки доказів було в їхньому розпорядженні – багато чи мало. Крім того, докладалися великі зусилля для того, щоб узгодити поради, що містяться у Настанові, з порадами, наведеними в інших джерелах, зокрема, Спільного комітету з питань вакцинації та імунізації.

Хоча ТБ не зачепить більшість населення Великобританії, деякі з наведених у Настанові рекомендацій стосуватимуться саме більшості населення. Багато років усім учням середніх шкіл робиться ревакцинація вакциною Кальметта-Жерена (БЦЖ) у рамках медичної програми для шкіл. Нинішня епідемічна ситуація з ТБ у Великобританії дає підстави вважати, що цей підхід є недоречним і що роботу з вакцинації слід націлити на групи найвищого ризику, зробивши акцент у напрямку вакцинації БЦЖ новонароджених. Це створить проблеми для реалізації, і це не єдина рекомендація у настанові, що спричинить такі наслідки. Лікування під безпосереднім спостереженням (далі – ДОТ) не потрібне як стандартне; воно доречно для тих, хто навряд чи дотримуватиметься потрібного режиму лікування. Це обумовить проведення ретельної оцінки ризиків. У Настанові також рекомендується, щоб за кожним хворим на ТБ був закріплений куратор, який буде консультувати та сприятиме дотриманню режиму лікування. Ці заходи важливі для пацієнтів з ТБ і для широкого загалу, тому що ефективне лікування хворих та управління контактами є критично значущим для того, щоб уникнути розвитку й поширення хіміорезистентих форм ТБ.

Кожна з двох груп із розроблення Настанови стикнулася з власними проблемами у підготовці цього документу. Їхнє щире бажання зробити якнайкраще для хворих на ТБ є очевидним для тих із нас, хто бере участь в управлінні цим проектом, і ми вдячні їм за цю відданість, а також за їхню

компетентність. Особливу вдячність слід висловити клінічному консультантові Пітерові Ормероду, який брав участь у роботі обох груп. Я вважаю, що їхні зусилля призвели до розроблення всеосяжної та авторитетної настанови, яка буде корисною для Національної служби охорони здоров'я (NHS) у коротко- і середньостроковій перспективі та дозволить створити міцну основу для майбутнього розвитку та вдосконалення ведення ТБ.

Бернард Хіггінс, д.м.н., член Королівського коледжу лікарів, директор Національного центру співробітництва з хронічних захворювань

Передмова – 2011 р.

Настанова 2006 р. була переглянута у 2009 р., результатом чого стали нові рекомендації щодо діагностики латентного ТБ (глава 5).

У 2006 р. не вистачало доказової бази щодо діагностичної корисності гамма-інтерферон-тестів (ГІТ); крім того, було відзначено, що необхідно частково оновити Настанову на предмет внесення рекомендацій щодо використання ГІТ для діагностики латентного ТБ після отримання додаткової доказової бази. У 2006 р. вважалося, що додаткові наукові докази з'являться до того часу, коли треба буде переглядати Настанову. Існувала також думка, що практика піде вперед і не відповідатиме рекомендованим стратегіям. NICE зробив висновок: оскільки ГІТ зараз широко використовуються, Настанову слід оновити, але тільки у розділі (розділах), що стосуються застосування ГІТ у діагностиці латентного ТБ. Отже, у жовтні 2009 р. Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) офіційно звернулося до NICE з проханням підготувати Коротку клінічну настанову щодо імунологічного тестування за допомогою ГІТ з метою діагностування латентного ТБ (тобто частково переглянути клінічну настанову 33).

Коментар робочої групи:

З 1995 року в Україні проголошена епідемія туберкульозу – захворюваність на туберкульоз стрімко збільшувалась і перевищила епідемічний поріг – 50 випадків на 100 тис. населення. З 1995 року рівень захворюваності на туберкульоз збільшився майже удвічі і в 2005 році, коли реєстрували найвищий рівень цього показника, становив – 84,1 випадку на 100 тис. населення. В результаті реалізації Загальнодержавної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2007-2011 роки протягом 4 років в Україні досягли суттєвих позитивних зрушень щодо епідеміологічної ситуації з туберкульозу. З 2006 року відзначається повільне зменшення показників захворюваності та смертності. У 2011 році захворюваність на туберкульоз становила 67,2 випадку на 100 тис. населення, смертність від туберкульозу – 15,3 на 100 тис. населення.

Водночас, на фоні поступової стабілізації епідемічного процесу, на сьогодні загрозу становить поширення мультирезистентного туберкульозу. За даними ВООЗ, в Україні мультирезистентний туберкульоз мають 16% хворих, яким вперше встановили діагноз туберкульозу, та 44% хворих із рецидивом захворювання.

Одним з важливих проблемних питань у контролі за туберкульозом в Україні є постійне збільшення захворюваності та смертності від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, оскільки з кожним роком збільшується кількість людей, що живуть з ВІЛ/СНІДом. З 2001 року показники захворюваності та смертності від поєднаної інфекції збільшилися у 10 разів.

1 Вступ

1.1 Довідкова інформація

У цій Настанові висвітлені заходи, що їх здійснюють спеціалісти NHS з метою діагностування первинних випадків захворювання на ТБ, виявлення вторинних випадків, лікування активної форми захворювання, боротьби з латентною інфекцією та запобігання подальшій передачі. Результатом цих заходів буде приборкання поширення ТБ, яке спостерігається в Англії та Уельсі останніми роками, та забезпечення його зниження. ТБ – хвороба бідних, тож конкретні групи населення зазнають підвищеного ризику. Щоб вирішити це питання, у Настанові наведені рекомендації – у всіх випадках, де є необхідна доказова база на їхню підтримку – щодо способів ефективної організації послуг з метою забезпечення якнайкращого догляду. Майже усім випадкам ТБ можна запобігти та майже усіх хворих на ТБ можна вилікувати.

Що викликає ТБ?

ТБ викликає бактерія *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* або *M.Tb*) (далі - МБТ). Він передається через повітря при вдиханні людиною цих бактерій, що містяться в краплях мокротиння, які утворюються при кашлі або чиханні хворого на заразну форму ТБ. Не усі форми ТБ є заразними. Хворі на ТБ інших органів, ніж легені, рідко є заразними для інших, як і особи з латентним ТБ (див. нижче). Деякі хворі на ТБ легень є заразними, особливо ті, в яких МБТ можна виявити при простому мікроскопічному дослідженні мазка мокротиння; цих людей називають «позитивними за мазком». Ризик інфікування залежить в основному від того, наскільки тривалою та сильною є дія МБТ. Найвищим цей ризик є у тих людей, які довго та близько контактують удома з хворими на заразну форму ТБ.

Що відбувається після зараження?

Після вдихання МБТ досягають легенів та повільно розмножуються упродовж кількох тижнів. Імунна система організму стимулюється, що можна виявити за допомогою проби Манту[1], поширеного діагностичного методу. Більш ніж у 80% людей імунна система вбиває МБТ, й вони видаляються з організму. У невеликій кількості випадків навколо інфекції будується захисний бар'єр, і МБТ не гинуть та перебувають у «сплячому» стані. Таку ситуацію називають латентним ТБ; дана особа є ані хворою, ані заразною. Іноді під час первинного інфікування, коли захисний бар'єр ще не побудований, МБТ потрапляють до кровотоку і можуть переноситися до інших частин організму – кісток, лімфатичних вузлів або мозку. Латентний ТБ присутній у третини населення світу – близько двох мільярдів людей.

Якщо імунна система не може побудувати захисний бар'єр або бар'єр згодом руйнується, латентний ТБ може поширитися у легені (легеневий ТБ) чи у лімфатичні вузли в грудній клітці (ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів) або розвинутися в іншій частині (частинах) організму (позалегеневий ТБ). Симптоми («активна форма ТБ») розвиваються тільки у деяких людей з латентним ТБ.

Приблизно у половині випадків активна форма ТБ розвивається за кілька років з моменту первинного інфікування, особливо у дітей та молоді. Інша половина випадків активної форми ТБ виникає через реактивацію латентної інфекції через багато років.

Хто захворює на ТБ?

Захворіти на ТБ може будь-хто, але особливого ризику зазнають ті, хто має контакт з МБТ, та ті, хто менш здатний боротися з латентною інфекцією. Це:

- особи, які безпосередньо контактують із заразними хворими;
- особи, які жили у місцях, де ТБ є досі дуже поширений, їздять до таких місць або приймають гостей з таких місць;

[1] Туберкуліновий шкірний тест (ТШТ) у всьому цьому документі замінений на пробу Манту.

- особи, які живуть в громадах етнічних меншин, що походять з місць, де ТБ дуже поширений;
- особи, імунна система яких ослаблена ВІЛ-інфекцією або іншими медичними проблемами;
- діти та літні люди, тому що їхня імунна система менш стійка;
- особи з поганим станом здоров'я і харчуванням через проблеми, пов'язані зі способом життя, зокрема через безпритульність, наркоманію або алкоголізм;
- особи, які у поганих житлових умовах або переповнених помешканнях, зокрема, ті, хто живе у гуртожитках.

Які симптоми ТБ?

Оскільки ТБ може вражати багато органів людини, то спектр симптомів дуже широкий, причому, деякі симптоми не є характерними та можуть заважати встановленню діагнозу.

Типові симптоми легеневого ТБ – хронічний кашель, втрата маси тіла, інтермітуюча лихоманка, потіння уночі та кровохаркання. Симптоми ТБ інших органів, ніж легені, залежать від місця локалізації вогнища інфекції та можуть супроводжуватися інтермітуючою лихоманкою або втратою маси тіла. У кожної людини з переміжною гарячкою, втратою маси тіла та іншими незрозумілими симптомами необхідно запідозрити ТБ. Проте, латентний ТБ без захворювання не має жодних симптомів.

Як діагностують ТБ?

Діагностику ТБ проводять у цілий ряд способів. Біопсійні зразки тканини можуть показати зміни, які означають наявність ТБ; про це можуть свідчити й певні зміни на рентгенограмі, зокрема, грудної клітки. Остаточний діагноз встановлюється мікробіологічними методами – шляхом вирощування МБТ з мокротиння або інших зразків на спеціальних поживних середовищах. Це не тільки підтверджує діагноз, а й дозволяє визначити, до яких саме протитуберкульозних препаратів (далі - ПТП) чутлива МБТ. Проба Манту та ГІТ можуть засвідчити, що людина контактувала з джерелом туберкульозної інфекції і може мати латентну інфекцію. Для шкірних проб використовується дуже маленька доза туберкульозного протеїну, яка вприскується під шкіру. У людей, які контактували з джерелом туберкульозної інфекції, це дає позитивну реакцію, яка виражається у вигляді внутрішньошкірної папули. ГІТ передбачають узяття проби крові, яка обробляється у лабораторії.

Коментар робочої групи:

З 2012 року в Україні впроваджуються молекулярно генетичні методи діагностики ТБ. Широкомасштабне впровадження цих методів дозволяє отримувати лабораторно підтверджений діагноз ТБ протягом доби. Ці методи діагностики схвалені експертами ВООЗ.

Як лікують ТБ?

ТБ є повністю виліковним, якщо приймати належні препарати протягом належного періоду часу. Майже половина хворих на активну форму ТБ помирає, не розпочавши медикаментозного лікування. Для запобігання розвитку резистентності до ПТП необхідно впродовж кількох місяців приймати декілька антимікобактеріальних препаратів. Переважна більшість МБТ чутлива до рифампіцину, ізоніазіду, піразинаміду та етамбутолу. У меншості випадків (6 – 8 % в Англії та Уельсі) МБТ резистентні до одного з цих препаратів. Ізоніазід та рифампіцин є неефективними у 1 % випадків. Такі випадки називають «туберкульозом з медикаментозною мультирезистентністю або мультирезистентним туберкульозом» (МР ТБ), який вилікувати значно важче (докладно про епідеміологію ТБ див. у Додатку G).

Туберкульозні бактерії ростуть дуже повільно й діляться тільки іноді. Антибактеріальні препарати переважно діють на МБТ під час ділення, тому лікування, зазвичай, доводиться продовжувати шість місяців, щоб забезпечити знищення усіх активних і «сплячих» МБТ та виліковування хворого. Хворі на ТБ органів дихання, як правило, після двох тижнів лікування вже не заразні.

Резистентні до ліків форми ТБ вимагають лікування протягом більш ніж шести місяців. МР ТБ особливо серйозний; він потребує тривалого (до 24 місяців) лікування, так як заразний період триває набагато довше.

При латентному ТБ кількість МБТ у багато тисяч разів менша, ніж при активній формі захворювання. Лікування одним препаратом протягом шести місяців або двома препаратами протягом коротшого строку достатнє для знищення «сплячих» бактерій та запобігання розвитку активної форми ТБ у подальшому житті людини.

Після лікування ТБ може повернутися (повторитися) у незначної кількості людей у випадку, якщо не усі МБТ знищені. Вірогідність такого результату набагато зростає, якщо курс лікування перерваний, не завершений або в інший спосіб не був дотриманий. Проте, на відміну від деяких інших інфекційних захворювань, на ТБ можна захворіти вдруге.

1.2 Епідеміологія ТБ в Англії та Уельсі

Докладна інформація про епідеміологію ТБ наведена у Додатку G. Актуальну епідеміологічну інформацію, зокрема, звіти про повідомлення та розширений нагляд, надає Агентство захисту здоров'я (HPA) (www.hpa.org.uk).

Історичні тенденції

Система повідомлення про ТБ, запроваджена у 1913 році, показала, що зареєстровані рівні захворюваності в Англії та Уельсі сягнули максимуму на початку двадцятого сторіччя, коли щороку реєструвалося 300 нових випадків на 100 тис. чол. З того часу, принаймні, до середини 1980-х років захворюваність на ТБ знижувалася: у 1987 р. було лише 10 нових випадків на 100 тис. населення.

Географічні варіації у захворюваності

Спостерігаються помітні відмінності у захворюваності на ТБ у різних частинах Англії та Уельсу, при цьому більшість нових випадків має місце у містах. Наприклад, у Лондоні у 2001 р. було зареєстровано 38 нових випадків на 100 тис. чол. на рік, тоді як на південному сході Англії ця цифра була менше 5. Є також істотні варіації у захворюваності на ТБ у містах; зокрема, між районами Лондона спостерігається різниця у більш ніж 30 разів.

Варіації у захворюваності по етнічних групах і місцю народження

Ризик ТБ значно вищий у представників етнічних меншин, що очевидно з табл. 1.

Табл. 1. Рівні захворюваності на туберкульоз по етнічних групах, Англія та Уельс, 2001 р.

Етнічне походження	Кількість випадків ТБ на 100 тис. населення
Чорношкірі африканці	211
Пакистанці	145
Індійці	104
Білі	4

Серед людей, народжених за кордоном, вірогідність захворіти на ТБ у 15 разів менша, ніж для уродженців Англії та Уельсу. Більшість випадків захворювання серед народжених за кордоном виникає після того, як вони прожили у Великобританії кілька років.

2. Методологія – 2006 р.

2.1. Мета

Готуючи цей документ, Національний центр співробітництва з хронічних захворювань (NCC-CC) мав на меті створити зручну для користування доказову клінічну настанову для NHS в Англії та Уельсі, яка:

- містить рекомендації щодо ТБ, засновані на передовій практиці;
- ґрунтується на найкращій опублікованій доказовій базі та узгоджених висновках фахівців;
- враховує вибір пацієнтів та обґрунтоване прийняття рішень;
- визначає головні компоненти надання медичної допомоги щодо ТБ, такі як діагностика і ведення як латентного, так і активного ТБ, а також заходи з профілактики ТБ та боротьби з ним;
- окреслює сфери, придатні для клінічного аудиту;
- окреслює сфери, де існує невизначеність або суперечність, що потребує подальших досліджень;
- передбачає можливість вибору версій Настанови для різних аудиторій (повна версія, коротка версія, стислий довідник, відкрита версія) в електронному або друкованому форматі.

На відміну від більшості клінічних настанов, розроблених за дорученням NICE, розділи цієї Настанови, що стосуються профілактики ТБ та боротьби з ним, містять рекомендації з організації обслуговування у випадках, де існує доказова база хорошої якості на підтримку цих рекомендацій.

2.2. Сфера охоплення

Настанова була розроблена в установленому обсязі, який детально відобразив сферу охоплення Настанови, визначену МОЗ, з висвітленням тих аспектів ТБ, які треба було включити або виключити.

Перш ніж була розпочата розробка Настанови, були проведені консультації із зацікавленими сторонами щодо сфери охоплення відповідно до процедур, встановлених NICE.{1}(National Institute for Health and Clinical Excellence, 2005). Сфера охоплення наведена у Додатку Е.

2.3. Аудиторія

Настанова розрахована на використання наступними особами або організаціями:

- усіма працівниками сфери охорони здоров’я;
- хворими на ТБ або особами, які належать до груп ризику щодо ТБ, та особами, що доглядають за хворими;
- групами підтримки пацієнтів;
- організаціями-замовниками;
- надавачами послуг.

Залучення хворих на туберкульоз

NCC-CC прагнув забезпечити, щоб на усіх етапах підготовки Настанови враховувалися погляди та вподобання людей з ТБ та осіб, що за ними доглядають. Це було досягнуто шляхом:

- проведення консультацій з Відділом інформування пацієнтів (ВІП) при NICE на етапах підготовки до розроблення (визначення обсягу робіт) та остаточної перевірки Настанови;
- включення до Групи з розробки настанови (ГРН) двох колишніх хворих на ТБ та двох представників організацій користувачів.

Представники пацієнтів і осіб, що за ними доглядають, були присутні на кожній нараді ГРН. Тому вони брали участь у роботі на всіх етапах процесу розробки Настанови й могли консультуватися з широкими колами пацієнтів, які вони представляли.

2.4. Обмеження у Настанові

Слід зазначити наступні обмеження:

- глави Настанови щодо діагностики та лікування (5 – 10), за винятком методів прискореної діагностики (розділи 5.3 і 5.4), не охоплюють питання надання, організації та забезпечення послуг (оскільки у завданні, отриманому від МОЗ, це не було зазначено);
- NICE займається переважно службами охорони здоров'я, тому рекомендації для соціальних служб і волонтерських організацій не надані. Разом з тим, у Настанові можуть висвітлюватися важливі питання щодо того, як лікарі NHS взаємодіють з цими іншими секторами;
- загалом, Настанова не охоплює рідкісні, комплексні, ускладнені або незвичайні стани.

Синтез настанови:

За прототип Адаптованої клінічної настанови «Туберкульоз» взято оновлену Клінічну настанову **NICE 117 Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control (2011) -** http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13422/53638/53638.pdf

Додаткові докази включені з інших джерел:

1. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection, 2011 - http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/TB/hiv_954_online_final.pdf

2. WHO Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings, 2011 - http://www.who.int/tb/challenges/hiv/ICF_IPTguidelines/en/index.html

3.WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2008 - http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf

4. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 - http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf

5. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders, 2012 - http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503006_eng.pdf

6. WHO Rapid advice: treatment of tuberculosis in children, 2010 - http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf

7. WHO Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test, 2011 - http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf

8.WHO Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed., 2009 - http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf

9. Вакцина БЦЖ. Документ щодо позиції ВООЗ - http://www.who.int/immunization/BCG_8May2008_RU.pdf

2.5. Інші публікації, що мають відношення до Настанови

Читачам цієї Настанови слід також знати про наступні публікації:

- *Stopping tuberculosis in England and Wales*, План дій щодо туберкульозу Головного медичного спеціаліста{2};
- *Immunisation against infectious disease* («Зелена книга»){3};

- *The clinical and cost-effectiveness of diagnostic tests for the detection of mycobacterial infection*, оцінка медичних технологій, публікація якої запланована на середину 2006 р. (див. www.ncchta.org).

Національна служба знань – відносно новий національний орган NHS, який, серед інших функцій, досліджує способи надання інформації про пацієнтів та відкритої інформації пацієнтам і NHS. Один з початкових пілотних проектів стосується ТБ та пов'язаний з цією Настановою. Докладну інформацію див. на www.hpa.org.uk/tbknowledge.

МОЗ консультує з питань національної політики вакцинації в цілому Спільний комітет МОЗ із питань вакцинації та імунізації (JCVI) (http://www.dh.gov.uk/ab/jcvi/index.htm).

Інформацію про епідеміологію ТБ у Великобританії та інших країнах, а також довідкову інформацію для пацієнтів і громадськості можна отримати на веб-сайті HPA - www.hpa.org.uk. Посилання на нього наводяться у відповідних місцях цієї Настанови.

2.5.1. Супутні керівні документи NICE

Опубліковані:

Medicines adherence NICE clinical guideline 76 (2009). Розміщено за адресою www.nice.org.uk/guidance/cg76

У стадії розроблення:

NICE розробляє наступну настанову (докладно див. на веб-сайті www.nice.org.uk): *Tuberculosis: hard-to-reach groups. NICE public health guidance*. Публікація очікується у березні 2012 р.

2.6. Підґрунтя

Розроблення цієї доказової Клінічної настанови здійснювалося методами, описаними у посібнику з розроблення настанов NICE Guideline Development Methods {1} (www.nice.org.uk/page.aspx?o=201982) та у комплекті методологій{4}, спеціально розробленому NCC-CC для кожної настанови з хронічних захворювань (http://www.ncgc.ac.uk/). Ролі та коло обов'язків розробників стисло викладені нижче.

Національний центр співробітництва з хронічних захворювань[2]

Національний центр співробітництва з хронічних захворювань (NCC-CC) був створений у 2001 році та розміщується у Королівському коледжі лікарів (RCP). NCC-CC виконує доручення, отримані від NICE.

Цим Національним центром керує багатопрофільна рада партнерів, до складу якої входять, зокрема, групи пацієнтів і керівництво NHS.

Технічна група NCC-CC

Технічна група проводила засідання приблизно за два тижні до кожної наради ГРН. До її складу входили:

- керівник ГРН;
- клінічний радник ГРН;
- дослідник у галузі інформації;
- науковий співробітник;
- економіст у галузі охорони здоров'я;
- керівник проекту;

[2] У квітні 2009 р. NCC-CC злився з трьома іншими національними центрами співробітництва у Національний центр клінічних настанов (NCGC).

- адміністративний персонал.

Група з розроблення настанови

ГРН проводила наради щомісячно протягом 15 місяців (2004 – 2005 рр.). Це була мультидисциплінарна команда фахівців, користувачів послуг, осіб, що доглядають за хворими, і представників організацій користувачів, підтримку яким надавала технічна група.

Докладна інформація про склад ГРН, у тому числі про представників пацієнтів і професійних груп, наведена у розділі «Склад ГРН» у Додатку М.

(Члени ГРН заявили про інтереси, відповідно до технічного посібника NICE. Відповідний реєстр можна отримати у NCC-CC для перевірки на запит (**ncc-cc@rcplondon.ac.uk**).) (enquiries@ncgc.ac.uk/).

Виконавчий орган проекту з розроблення настанови

Виконавчий орган проекту відповідав за нагляд за усіма етапами розроблення Настанови. Крім того, він контролював якість Настанови та відповідність дорученню МОЗ і сфері охоплення, приписаній NICE.

До складу Виконавчого органу проекту входили:

- директор NCC-CC;
- менеджер NCC-CC;
- старший науковий співробітник NCC-CC;
- менеджер NICE з замовлень;
- технічна група.

Завершальний семінар

Наприкінці процесу розроблення Настанови ГРН провела нараду для огляду та погодження рекомендацій, наведених у Настанові.

2.7. Процес розроблення настанови

Процес розроблення Настанови складається з дев’яти основних кроків.

Крок перший: розроблення доказових запитань

Технічна група розробила серію клінічних запитань, які відповідали сфері охоплення Настанови. ГРН та Виконавчий орган проекту уточнили й затвердили ці запитання. Докладно про запитання див. у Додатку А.

Крок другий: систематичний пошук доказової бази

Дослідник у галузі інформації розробив стратегію пошуку для кожного запитання. Ключові слова для пошуку були визначені ГРН. Матеріали, що були опубліковані або прийняті до публікації у рецензованих наукових журналах, ГРН вважала доказовою базою. Кожне клінічне запитання диктувало відповідну структуру дослідження, якій було віддано пріоритет у стратегії пошуку, але стратегія не обмежувалася виключно цими типами досліджень. Анотації доповідей на конференціях і матеріали не англійською мовою з пошуку виключалися. Науковий співробітник визначив у результатах пошуку назви та анотації, які здавалися доречними до даного питання. Для кожного запитання формувалися списки виключень із обґрунтуванням виключення. Ці списки були подані до ГРН. У необхідних випадках були одержані повні тексти матеріалів. Докладну інформацію про пошук літератури див. у Додатку А.

Крок третій: критична оцінка доказової бази

Науковий співробітник або, залежно від обставин, економіст у галузі охорони здоров’я провели критичну оцінку повних текстів матеріалів. У цілому офіційний контакт з авторами не

встановлювався, але в особливих випадках це було потрібно для уточнення конкретних деталей. Для кожного повного тексту матеріалу були складені контрольні переліки для критичної оцінки. Один науковий співробітник проводив і критичну оцінку, і відбір даних. ГРН ретельно розглянула отриману доказову базу на предмет точності та повноти.

Усі процедури повністю відповідали:

- методології NICE, викладеній у Технічному посібнику{1};
- документу NCC-CC з забезпечення якості та систематичного огляду (документ розміщений на сайті http://www.ncgc.ac.uk).

Крок четвертий: зведення і синтез доказової бази, складання рекомендацій

Доказова база з кожного повного тексту матеріалу зводилася у таблицю доказової бази та синтезувалася у доказові твердження, після чого подавалася до ГРН. Доказова база оглядалася ГРН та використовувалася як основа для формування рекомендацій.

Таблиці доказової бази наведені за адресою www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/TB/index.asp.

Крок п'ятий: класифікація доказових тверджень та рекомендацій

Доказові твердження та рекомендації класифікувалися згідно з табл. 2. Для діагностичних досліджень також зазначалися рівень доказової бази та класи рекомендацій.

Табл. 2. Ієрархія доказової бази та класифікація рекомендацій

<table>
<tr><th colspan="2">Рівні доказової бази</th><th colspan="2">Класифікація рекомендацій</th></tr>
<tr><th>Рівень</th><th>Тип доказової бази</th><th>Клас</th><th>Доказова база</th></tr>
<tr><td>1++</td><td>Високоякісний мета-аналіз (МА), систематичні огляди (СО) рандомізованих клінічних досліджень (РКД) або РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки.</td><td rowspan="2">A</td><td rowspan="2">Рівень 1++ і безпосередньо застосовна до цільової сукупності або рівень 1+ і безпосередньо застосовна до цільової сукупності ТА узгодженість результатів. Доказова база з оцінки за технологією NICE.</td></tr>
<tr><td>1+</td><td>Добре проведений МА, СО РКД або РКД з низьким ризиком систематичної помилки.</td></tr>
<tr><td>1−</td><td>МА, СО РКД або РКД з високим ризиком систематичної помилки.</td><td colspan="2">Не застосовується як основа для формування рекомендації.</td></tr>
<tr><td>2++</td><td>Високоякісний СО досліджень «випадок-контроль» або когортних досліджень. Високоякісні дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки, систематичних помилок або спотворень та високою вірогідністю того, що зв'язок є причинно-наслідковим.</td><td rowspan="2">B</td><td rowspan="2">Рівень 2++, безпосередньо застосовна до цільової сукупності та демонструє загальну узгодженість результатів або екстрапольована доказова база з 1++ або 1+.</td></tr>
<tr><td>2+</td><td>Добре проведені дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з низьким ризиком похибки, систематичних помилок або спотворень та середньою вірогідністю того, що зв'язок є причинно-наслідковим.</td></tr>
<tr><td>2−</td><td>Дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з високим ризиком похибки, систематичних помилок або спотворень та значною вірогідністю того, що зв'язок не є причинно-наслідковим.</td><td colspan="2">Не застосовується як основа для формування рекомендації.</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Неаналітичні дослідження (наприклад, клінічні випадки, дослідження серії випадків).</td><td>C</td><td>Рівень 2+, безпосередньо застосовна до цільової сукупності та демонструє загальну узгодженість результатів або екстрапольована доказова база з 2++.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4</td><td rowspan="2">Експертний висновок, формальна згода.</td><td>D</td><td>Рівень 3 або 4 або екстрапольована з 2+ або формальна згода або екстрапольована з клінічної доказової бази рівня 2, доповненої медично-економічним моделюванням.</td></tr>
<tr><td>D (GPP)</td><td>Зразок належної практики (GPP) – рекомендація, основана на досвіді ГРН.</td></tr>
<tr><td colspan="4">Були також включені рівень доказової бази та класифікація рекомендацій діагностичних досліджень.</td></tr>
</table>

Крок шостий: економічна доказова база у галузі охорони здоров'я

Через те, що економіст у галузі охорони здоров'я був призначений, коли Настанова вже була наполовину розроблена, сфера медико-економічного моделювання розглядалася після формування клінічних запитань. Вищезгаданий економіст вивчив клінічні запитання на предмет можливого застосування медично-економічного моделювання, й ці пріоритети були погоджені з ГРН.

Економіст у галузі охорони здоров'я також провів пошуки літератури для одержання додаткових даних для моделювання. Припущення і структури моделей були роз'яснені членам ГРН і погоджені ними під час нарад, і члени ГРН також надали коментарі до наступних переглянутих версій.

Крок сьомий: погодження рекомендацій

На завершальному семінарі були застосовані методи досягнення формальної згоди{1} для:

- забезпечення того, щоб рекомендації відображали доказову базу;
- затвердження рекомендацій, основаних на вужчій доказовій базі або на екстраполяціях з інших ситуацій;
- формування узгоджених рекомендацій у випадках недостатності доказової бази;
- обговорення сфер розбіжностей та остаточного оформлення рекомендацій.

На завершальному семінарі також було досягнуто згоди щодо:

- семи основних пріоритетів для впровадження;
- восьми основних рекомендацій щодо досліджень;
- п'яти алгоритмів.

При визначенні пріоритетів основних рекомендацій для впровадження завершальний семінар також узяв до уваги наступні критерії:

- високий клінічний вплив;
- високий вплив на зменшення мінливості;
- більш ефективне використання ресурсів NHS;
- можливість швидшого досягнення пацієнтом критичних точок клінічного маршруту.

Критерії аудиту дозволяють визначити сфери аудиту згідно з основними рекомендаціями для впровадження.

Крок восьмий: структура повної версії Настанови

Для простоти читання Настанова розбита на розділи. Компоновка кожного розділу однакова і включає наступні елементи:

У **клінічному вступі** стисло викладається підґрунтя питання і описується існуючий клінічний контекст.

У **методологічному вступі** описуються проблеми або обмеження, які стали очевидними при вивченні доказової бази.

Доказові твердження є результатом синтезу доказової бази й зазвичай описують, що саме докази продемонстрували стосовно результатів, які становлять інтерес.

Економіка медичної допомоги – огляд доказової бази економічної ефективності, доречної для сфери, що розглядається.

У розділі **«Від доказів до рекомендацій»** висвітлюються дискусії у ГРН. У цьому розділі викладається обґрунтування рішень, прийнятих ГРН, подається чіткий та зрозумілий шлях аудиту від доказової бази до розроблення рекомендацій.

Розділ **«Рекомендації»** містить незалежні, орієнтовані на дії рекомендації.

Таблиці доказової бази у складі повної настанови не публікуються, а викладені на веб-сторінці www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/TB/index.asp**.** У них подані всебічні деталі первинних доказів, які розглядалися при написанні кожного розділу.

Крок дев'ятий: написання Настанови

Перший проект Настанови був розроблений технічною групою відповідно до рішення ГРН. Перед публікацією Настанова була подана на два офіційні раунди консультацій з громадськістю та зацікавленими сторонами. Зареєстровані зацікавлені сторони цієї Настанови зазначені на веб-сайті NICE (www.nice.org.uk). Редакторські обов'язки щодо повної версії Настанови покладені на ГРН7.

У табл. 3 описані різні наявні версії даної Настанови.

Табл. 3. Версії настанови

Версії	Коментарі
Повна версія	Детально викладені рекомендації. Доказова база і висновки фахівців ГРН. Версія розміщена за адресою www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/TB/index.asp
Версія NICE	Рекомендації без будь-яких доказів. Розміщена за адресою www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed
Стислий довідник	Скорочена версія. Розміщена за адресою www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed
Інформація для громадськості	Спрощена версія рекомендацій, наведених у Настанові. Розміщена за адресою www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed

2.8. Оцінка потреб у медичній допомозі

На відміну від багатьох настанов NICE сфера висвітлення вимагає орієнтації щодо послуг у главах Настанови стосовно профілактики та боротьби (глави 11-13) й для методів прискореної діагностики (розділи 5.3 та 5.4). NCC-CC провів оперативну та просту оцінку потреб у медичній допомозі з метою встановлення діючої практики й ресурсів, а також визначення сфер, де практика і ресурси не відповідають клінічній потребі. Для цього була зібрана інформація шляхом огляду епідеміології ТБ в Англії та Уельсі й огляду існуючих послуг за допомогою опитування вибірки надавачів послуг щодо ТБ.

Огляд епідеміології

На початку розроблення Настанови науковий співробітник у галузі профілактики та контролю д-р Іен Локхарт звів епідеміологічні дані по Англії та Уельсу з ряду національних джерел у звіт, що ліг в основу обговорень у ГРН. Цей звіт був уточнений шляхом дискусій на нарадах ГРН, представлений у настанові у Додатку G і у розділі 4.2 і буде описаний в одному з наступних матеріалів.

Обстеження існуючих послуг

NCC-CC провів збір інформації щодо існуючого стану надання послуг з точки зору кадрового забезпечення, розміщення конкретних служб і навантаження на них. Д-р Сурія Баласегарам координувала це обстеження через медсестер туберкульозних відділень і місцеві та регіональні служби НРА. Додаткові деталі наведені у розділі 4.2 й будуть описані в одному з наступних матеріалів.

2.9. Фінансування

NCC-CC провів роботу з підготовки цієї Настанови за дорученням NICE.

2.10. Методологія – 2011 р.

МОЗ офіційно звернулося до NICE з проханням підготувати стислу Клінічну настанову щодо ГІТ на предмет діагностики латентного ТБ.

Розглядалися наступні підгрупи населення:

- Дорослі, молодь і діти з підвищеним ризиком інфікування комплексом туберкульозних мікобактерій (M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis), зокрема:

- чи прибули або повернулися вони за останні п’ять років з країн з високою поширеністю ТБ;

- чи народилися вони у країнах з високою поширеністю ТБ;

- чи живуть вони з людьми, в яких діагностовано активну форму ТБ;

- чи мають вони тісні контакти з хворими на активну форму ТБ, наприклад, у школі чи вдома;

- чи є вони безпритульними або проблемними наркоманами;

- чи знаходяться вони або нещодавно знаходилися у місцях позбавлення волі.

- Дорослі та діти з ослабленим імунітетом через:

- тривале використання стероїдів (еквівалентне 15 мг преднізолону щоденно протягом мінімум 1 місяця);

- антагоністи фактору некрозу пухлин-альфа, такі як інфліксімаб та етанерцепт;

- препарати проти відторгнення пересаджених органів, такі як циклоспорин, різні цитотоксичні препарати та деякі препарати проти запальних захворювань кишечнику, такі як азатіоприн;

- використання імуносупресивних препаратів;

- супутні стани, які впливають на імунну систему, такі як, наприклад, ВІЛ-інфекція, хронічна ниркова недостатність, багато видів гематологічних і солідних онкологічних пухлин, діабет.

Оновлені розділи цієї Настанови були розроблені відповідно до процедури, передбаченої для розроблення стислих клінічних настанов і викладеної у посібнику ‘The guidelines manual’ (2009) (див. www.nice.org.uk/GuidelinesManual). На веб-сайті NICE наведено докладну інформацію про те, як розробляються клінічні настанови NICE (www.nice.org.uk/HowWeWork). У відділі публікацій NICE можна отримати буклет ‘How NICE clinical guidelines are developed: an overview for stakeholders, the public and the NHS’ (“Як розробляються клінічні настанови NICE: огляд для зацікавлених сторін, громадськості та NHS»; четверте видання, опубліковано у 2009 р.) (тел. 0845 003 7783, електронна пошта publications@nice.org.uk, довідковий номер публікації N1739).

2.11. Сфера часткового оновлення

Настанова була розроблена в установленому обсязі, який детально відобразив сферу охоплення Настанови, визначену МОЗ, з висвітленням тих аспектів ТБ, які треба було включити або виключити.

Перш ніж почалося розроблення настанови, сфера охоплення була розглянута на консультаціях з зацікавленими сторонами. Сфера охоплення наведена у Додатку F.

2.12. Група з розроблення Настанови щодо часткового оновлення

ГРН проводила наради кожні 6 тижнів упродовж 5 місяців, з лютого до червня 2010 р. Група була мультидисциплінарною групою фахівців, пацієнтів і осіб, що за ними доглядають, підтримку яким надавала технічна група.

Докладна інформація про склад ГРН наведена у Додатку N.

Члени ГРН заявили про інтереси відповідно до посібника NICE з розроблення настанов. Ці заяви наведені у Додатку N.

2.13. Оновлення Настанови

Клінічні настанови NICE оновлюються, щоб рекомендації враховували нову важливу інформацію. Нова доказова база перевіряється через 3 роки після публікації, для чого запитується думка медичних спеціалістів і пацієнтів; за допомогою цієї інформації ми вирішуємо, чи потребує

оновлення вся настанова або ж тільки певна її частина. Якщо в інші моменти часу публікуються нові важливі докази, ми можемо вирішити провести прискорене оновлення деяких рекомендацій. Інформація про оновлення настанови наведена на нашому веб-сайті.

Щодо розділів, опублікованих у 2006 році, пошук літератури був повторений для всіх доказових запитань наприкінці процесу розроблення у ГРН, що дозволило врахувати всі доречні матеріали, опубліковані до 30 листопада 2004 р. включно. Щодо розділу з діагностики латентного ТБ, опублікованого у 2011 році, пошук літератури не проводився, тому що процес розроблення зайняв усього декілька місяців. Розділ із діагностики латентного ТБ охоплює доречні матеріали, опубліковані до грудня 2009 р. включно.

Відмова від відповідальності

При прийнятті рішення щодо доречності застосування Настанови медичні працівники повинні використовувати клінічні оцінки, знання і досвід. Процитовані тут рекомендації є порадником і можуть не бути доречними для усіх без винятку ситуацій. Рішення про застосування будь-якої з наведених тут рекомендацій має прийматися спеціалістом-практиком з урахуванням стану конкретного пацієнта, його побажань, клінічного досвіду та ресурсів.

Поряд з рекомендаціями щодо препаратів, згаданими у цій Настанові, слід звертатися до Британського національного формуляра (BNF){5}, а також брати до уваги показання, протипоказання, застереження і характеристики продукції.

У настановах NICE, як правило, наводяться тільки ті рекомендації щодо препаратів, які відповідають дозволеним показанням. Якщо препарат рекомендується поза межами дозволеного показання, це уточнюється у настанові. Настанова містить рекомендації щодо призначення наступних препаратів, з яких усі відповідають чинним дозволеним показанням:

- етамбутол – для лікування активного ТБ;
- ізоніазід – для лікування як латентного, так і активного ТБ;
- піразинамід – для лікування активного ТБ;
- рифампіцин – для лікування як латентного, так і активного ТБ;
- стрептоміцин – для лікування активного ТБ, монорезистентного до ізоніазіду;
- будь-які глюкокортикоїди – для лікування запалення, пов’язаного з активним ТБ оболонок головного мозку або центральної нервової системи (ЦНС).

NCC-CC і NICE відмовляються від будь-якої відповідальності за шкоду в результаті використання або невикористання цієї Настанови та літератури, використаної для обґрунтування цієї Настанови.

3. Основні ідеї настанови

3.1 Ключові пріоритети для впровадження

Шестимісячний початковий режим із чотирьох препаратів (шість місяців ізоніазіду та рифампіцину з доданням у перші два місяці піразинаміду та етамбутолу) слід використовувати для лікування активної форми ТБ органів дихання[3] у:

- дорослих, які не є ВІЛ-позитивними; (A)
- дорослих, які є ВІЛ-позитивними; (B)
- дітей. (B)

Цей режим називається у Настанові «стандартним рекомендованим режимом».

Пацієнтам з активним туберкульозним менінгітом слід призначати:

- режим лікування початковою тривалістю 12 місяців, який у перші два місяці включає ізоніазід, піразинамід, рифампіцин і четвертий препарат (наприклад, етамбутол), а у решту періоду лікування – ізоніазід та рифампіцин; D (GPP)
- глюкокортикоїд у нормальному діапазоні доз:

- дорослі: еквівалент преднізолону у дозі 20-40 мг, якщо пацієнт приймає рифампіцин; в іншому разі - 10-20 мг; A

- діти: еквівалент преднізолону у дозі 1-2 мг/кг, максимум 40 мг; D (GPP)

з поступовим зменшенням дози вказаного глюкокортикоїда, починаючи через 2-3 тижні лікування.

ДОТ у веденні більшості випадків активного ТБ зазвичай застосовувати не потрібно. (A)

Для усіх пацієнтів слід проводити оцінку ризиків щодо дотримання режиму лікування, а для пацієнтів, які мають негативні фактори в оцінці ризиків, слід розглядати необхідність проведення ДОТ; це стосується, зокрема:

- безпритульних з активним ТБ, які живуть на вулиці або у притулках; (B)
- пацієнтів з імовірно низьким рівнем дотримання режиму лікування, зокрема тих, в анамнезі яких є дані про недотримання режиму лікування. D (GPP)

Туберкульозна служба повинна повідомляти кожній особі з ТБ прізвище призначеного їй куратора, а також спосіб зв’язку з ним. Цей куратор повинен забезпечити консультації та залучення особи з ТБ для досягнення дотримання режиму лікування. D (GPP)

Коментар робочої групи:

Беручі до уваги наявність в Україні епідемії туберкульозу, яка проголошена ВООЗ у 1995 році , не дивлячись на позитивну епідеміологічну динаміку, яка все ще створює загрозу для громадського здоров'я, експертами ВООЗ для України рекомендовано застосування ДОТ для максимальної більшості хворих на ТБ. Лише після виробки прихильності до лікування та за умови тісної співпраці хворого та його куратора – медичного працівника – можливо застосування лікування «на довірі». При такому лікуванні функцію контролю за приймом протитуберкульозних препаратів можуть виконувати спеціально навчені родичі хворого.

Новоприбулих[4] слід визначати для туберкульозного скринінгу на основі наступної інформації:

- відомостей про порт прибуття; D (GPP)
- нових випадків реєстрації для отримання первинної медичної допомоги; B

[3] Туберкульоз, який уражає легені, плевральну порожнину, середостінні лімфатичні вузли або гортань.

[4] Новоприбулі визначаються як особи, які нещодавно прибули або повернулися до Великобританії з країн із високим рівнем захворюваності на ТБ, зокрема вище 40 на 100 тис. населення на рік, які зазначені Агентством захисту здоров’я (зайдіть на сайт www.hpa.org.uk і шукайте ‘WHO country data TB’).

- вступу до навчальних закладів (у т.ч. університетів); D (GPP)
- зв'язків із офіційними та добровільними групами, працюючими з новоприбулими. D(GPP)

Коментар робочої групи:

До категорії «новоприбулих» для України у зазначеній Клінічній настанові слід відносити тільки прибулих з країн, де рівень захворюваності на ТБ суттєво перевищує український (принаймні, вищий за 90,0 на 100 тис.населення);

До категорії «новоприбулих» в Україні, тобто, осіб з підвищеним ризиком захворювання, щодо яких доцільно проводити активний скринінг на ТБ, слід також віднести окремі категорії населення (групи «ризику»), серед яких реєструється достовірно вищий (різниця не менша, ніж в 1,96 рази) за пересічний рівень захворюваності на ТБ або частота виявлення ТБ при скринінгових (профілактичних) обстеженнях (за офіційними даними МОЗ України щодо показників захворюваності та виявлення хворих на ТБ під час проведення профілактичних флюоро(рентген)оглядів у групах «ризику», визначених ст. 8 Закону України «Про боротьбу із захворюванням на ТБ» (2001р., зі змінами 2003 – 2012 рр.) та Постановою КМУ № 143 (2006 р.), див. Додаток , зокрема:

Групи «медичного» ризику:

- *ВІЛ-інфіковані (щорічно ТБ реєструється у 3 – 5 % ВІЛ-інфікованих, які до цього не менше 12 міс. знаходилися на диспансерному обліку у лікаря-інфекціоніста, що відповідає річному показнику захворюваності 3 000,0 – 5 000,0 на 100 тис. населення та перевищує середньопересічний показник у 16 разів - коефіцієнт ризику захворювання 16;*
- *Перехворілі на пневмонії та ексудативні плеврити протягом року після одужання - коефіцієнт ризику захворювання – 2;*
- *Перехворілі на ТБ протягом терміну спостереження у кат. 5.1. - коефіцієнт ризику захворювання – 3,5;*
- *Контактні з вогнищ ТБ – коефіцієнт ризику захворювання 8;*
- *Хворі на цукровий діабет – коефіцієнт ризику захворювання 1,4;*

Групи «соціального» ризику:

- *Особи без реєстрації та певного місця проживання (БОМЖі) – коефіцієнт ризику захворювання 12;*
- *Особи, які перебувають у місцях позбавлення волі – коефіцієнт ризику захворювання 10(8);*
- *Звільнені з місць позбавлення волі протягом року після прибуття – коефіцієнт ризику захворювання 2(3).*

Примітка:

по решті категорій населення, які за законодавчо-нормативною базою України підлягають обов'язковим щорічним оглядам на ТБ, достовірного перевищення пересічного для України показника захворюваності або частоти виявлення ТБ під час профобстежень не встановлено, що не дозволяє членам робочої групи (далі – РГ) у межах даної синтез-КН обґрунтовувати доцільність їх щорічного обов'язкового обстеження з використанням променевих методів або туберкулінодіагностики «in vivo».

Питання про вакцинацію БЦЖ новонародженої дитини з підвищеним ризиком захворювання на ТБ слід обговорити з батьками або законними опікуном. D (GPP)

Організації первинної медичної допомоги з високою захворюваністю на ТБ[5] повинні розглядати питання про вакцинацію усіх новонароджених незабаром після народження. D(GPP)

Коментар робочої групи:

Окрім зазначених вище 5 пріоритетів КН NICE 117, які є доцільними для запровадження в Україні, члени РГ вважають за доцільне встановити додаткові пріоритети, у т.ч.:

Усі ВІЛ-інфіковані хворі мусять мати доступ до якісної протитуберкульозної допомоги, у т.ч. хіміопрофілактики (далі - ХП) ТБ та антиретровірусної терапії (далі - АРТ) (до, під час захворювання та після вилікування ТБ);

Усі хворі на ТБ мусять мати вільний доступ до своєчасної діагностики та якісного лікування хіміорезистентних (мультирезистентних) форм ТБ.

3.2 Алгоритми

У цьому документі наведені наступні алгоритми:

- алгоритм прийняття рішень про ізоляцію пацієнтів з підозрою на ТБ (див. рис. 2);
- алгоритм тестування і лікування дітей без симптомів у віці від чотирьох тижнів до двох років, які контактують з хворими на ТБ з позитивним мазком мокротиння (див. рис. 10);
- алгоритм для членів сім'ї без симптомів та інших осіб, з якими особи з активним ТБ мають тісні контакти (див. рис. 11);
- алгоритм скринінгу новоприбулих (див. рис. 12);

Коментар робочої групи:

З урахуванням думки членів РГ стосовно пріоритету 4 у розділі 3.1. даного документу, додатково додається стандартний алгоритм проведення туберкульозного скринінгу у групах «медичного» та «соціального» ризику.

- алгоритм для нових працівників NHS (див. рис. 13).

Коментар робочої групи:

З огляду на те, що запропоновані КН NICE 117 алгоритми не вичерпують увесь перелік актуальних питань, які потребують стандартних дій з виявлення, діагностики та лікування ТБ, члени РГ визнали за доцільне включити до адаптованої настанови наступні алгоритми, рекомендовані ВООЗ, та такі, що довели свою користь безпосередньо під час попереднього застосування в Україні:

- *Алгоритм виявлення хворих з підозрою на ТБ при зверненні за медичною допомогою;*
- *Алгоритм діагностичного обстеження хворих з підозрою на ТБ;*
- *Алгоритм формулювання діагнозу ТБ;*
- *Алгоритм обстеження хворих з підозрою на хіміорезистетний (мультирезистентний)ТБ;*
- *Алгоритм визначення типів випадків ТБ та лікувальних категорій хворих;*
- *Алгоритм моніторингу лікування хворих на чутливий ТБ та визначення його результатів;*
- *Алгоритм моніторингу лікування хворих на мультирезистентний та ТБ з розширеною резистентністю;*

[5] Захворюваність вище 40 випадків на 100 тис. населення; зазначені Агентством захисту здоров'я (зайдіть на сайт www.hpa.org.uk і шукайте 'tTB rate bands').

• *Алгоритм диспансерного спостереження хворих на ТБ та осіб з підвищеним ризиком захворювання.*

3.3 Критерії аудиту

Табл. 4. Критерії аудиту

Основний пріоритет для впровадження	Критерії	Виняток	Визначення термінів
1. Шестимісячний початковий режим із чотирьох препаратів (шість місяців ізоніазіду та рифампіцину з доданням у перші два місяці піразинаміду та етамбутолу) слід використовувати для лікування активної форми ТБ органів дихання у: • дорослих, які не є ВІЛ-позитивними; A • дорослих, які є ВІЛ-позитивними; B • дітей. B Цей режим називається у настанові «стандартним рекомендованим режимом».	a) Міра процесу: відсоток пацієнтів з активним ТБ, які приймають рифампіцин, ізоніазід, піразинамід і етамбутол (або інший четвертий препарат) у перші два місяці лікування. b) Міра результату: відсоток вилікуваних і відсоток тих, хто закінчив лікування.	Протипоказання, туберкульозний менінгіт, ураження ЦНС, резистентність до препарату.	
2. Пацієнтам з активним туберкульозним менінгітом слід призначати: • режим лікування початковою тривалістю 12 місяців, який у перші два місяці включає ізоніазід, піразинамід, рифампіцин і четвертий препарат (наприклад, етамбутол), а у решту періоду лікування – ізоніазід та рифампіцин; D(GPP) • глюкокортикоїди у нормальному діапазоні доз: - дорослі: еквівалент преднізолону у дозі 20-40 мг, якщо пацієнт приймає рифампіцин; в іншому разі - 10-20 мг; A - діти: еквівалент преднізолону у дозі 1-2 мг/кг, максимум 40 мг; D(GPP) з поступовим зменшенням дози вказаного глюкокортикоїда, починаючи через 2-3 тижні лікування.	a) Міра процесу: відсоток пацієнтів з туберкульозним меннігітом, які приймають рифампіцин, ізоніазід, піразинамід і етамбутол (або інший четвертий препарат) у перші два місяці лікування. b) Міра процесу: відсоток пацієнтів, які приймають або приймали глюкокортикоїди. c) Міра результату: відсоток вилікуваних і відсоток тих, хто закінчив лікування (12 місяців).	Протипоказання, резистентність до препарату.	b) Будь-який пацієнт, який приймав глюкокортикоїди мінімум два тижні.
3. ДОТ для ведення більшості випадків активного ТБ зазвичай застосовувати не потрібно. A Для усіх пацієнтів слід проводити оцінку ризиків щодо дотримання режиму лікування, а для пацієнтів, які мають негативні фактори в оцінці ризиків, слід розглядати необхідність проведення ДОТ; це стосується, зокрема: a) безпритульних з активним ТБ, які живуть на вулиці або у притулках; B b) пацієнтів з імовірно низьким рівнем дотримання режиму лікування, зокрема тих, в анамнезі яких є дані про недотримання. D (GPP)	Міра процесу: відсоток пацієнтів з активним ТБ, які проходять ДОТ.		«Пацієнт, який проходить ДОТ» - це будь-який пацієнт, якому приписані ПТП під безпосереднім спостереженням (незалежно від спостерігача) на весь період лікування або його частину.
4. Туберкульозна служба повинна повідомляти кожній особі з ТБ прізвище призначеного їй куратора, а також спосіб зв'язку з ним. Цей	Міра процесу: відсоток хворих на ТБ, які мають дані про відповідного	Стаціонарні пацієнти лікарень.	Куратор буде названий відповідно до

куратор повинен забезпечити навчання та залучення хворого на ТБ для досягнення дотримання режиму лікування. D (GPP)	поточного куратора.		рекомендацій.
5. Новоприбулих слід визначати для туберкульозного скринінгу на основі наступної інформації: • відомостей про порт прибуття; D (GPP) • нових випадків реєстрації для отримання первинної медичної допомоги; B • вступу до навчальних закладів (у т.ч. університетів); D (GPP) • зв'язків із офіційними та добровільними групами, працюючими з новоприбулими. D(GPP) [1]	a) Міра процесу: відсоток направлених або зареєстрованих новоприбулих, з якими встановлено контакт для скринінгу. b) Відсоток новоприбулих, з якими встановлено контакт для скринінгу і які пройшли скринінг. c) Відсоток новоприбулих, з якими встановлено контакт для скринінгу і яких направлено до спеціалізованих туберкульозних закладів.	a) Усі особи, яких шукали, але не знайшли. b) Усі особи, яких шукали, але не знайшли. Неможливість наступного контролю, зокрема, неповернення для проведення проби Манту, рентгенографії грудної клітки, початку лікування ЛТІ тощо.	b) Ураховується будь-яка особа, яка пройшла процес скринінгу відповідно до алгоритму.
6. Питання про вакцинацію вакциною Кальметта-Жерена (БЦЖ) новонародженої дитини з підвищеним ризиком захворювання на ТБ слід обговорити з батьками або законними опікуном. D(GPP) Організації первинної медичної допомоги з високою захворюваністю на ТБ[6] повинні розглядати питання про вакцинацію усіх новонароджених незабаром після народження. D(GPP)	a) Міра процесу: відсоток новонароджених, яким зроблено вакцинацію БЦЖ. b) Міра процесу: відсоток відповідних новонароджених, яким зроблено вакцинацію БЦЖ.	Обґрунтована відмова, ВІЛ.	

***1** Відповідно до коментарів **РГ**, наданих до п.4. розділу 3.1., до групи новоприбулих слід додати:*

- *ВІЛ-інфікованих, що знаходяться на диспансерному обліку (щорічно);*
- *Осіб, які перебувають у місцях позбавлення волі (не рідше 1 разу на рік);*
- *Осіб, звільнених з установ виконання покарань, протягом місяця після прибуття до місця проживання чи перебування;*
- *Безхатченків (по мірі виявлення);*
- *Біженців, мігрантів тощо;*
- *Контактних з вогнищ ТБ*

Коментар робочої групи:

Відповідно до коментарів, наданих до розділу 3.1. для аудиту додаткових пріоритетів для впровадження доцільні наступні критерії:

Пріоритет 7. Усі ВІЛ-інфіковані хворі мусять мати доступ до якісної протитуберкульозної допомоги, у т.ч. до ХП ТБ та АРТ (до, під час захворювання та після вилікування ТБ)	Міра процесу: А) % ВІЛ-інфікованих з диспансерної групи, у яких протягом останнього року є хоча б 1 результат імунологічного моніторингу ; Б) % ВІЛ-інфікованих з рівнем CD4 менше 500 кл., які отримують АРТ; В) % ВІЛ-інфікованих з рівнем CD4 менше менше 500 кл., які отримали курс ХП ТБ; Д) % зареєстрованих протягом року хворих на ВІЛ/ТБ, які отримали АРТ, відповідно до вимог даної КН

[6] Згідно з визначеною Агентством захисту здоров'я (зайдіть на сайт www.hpa.org.uk і шукайте 'tuberculosis rate bands').

Пріоритет 8. **Усі** захворілі на МР ТБ мусять мати вільний доступ до своєчасної діагностики та якісного лікування	А) % зареєстрованих хворих на МР ТБ (РРТБ), у яких діагноз був встановлений у термін до 30 діб від початку лікування ТБ; Б) % зареєстрованих хворих на МР ТБ (РРТБ), які розпочали лікування за 4 кат. у термін до 10 діб від отримання результату тесту медикаментозної чутливосіт (далі – ТМЧ) чи прискореного молекулярного тесту; В) % зареєстрованих хворих на МР ТБ (РРТБ), у яких була дотримана регламентована схема лікування; Г) % вилікування за результатами когортного аналізу.

***Коментар робочої групи**: Згідно з рекомендаціями ВООЗ "Treatment of tuberculosis guidelines. Fourth edition" (WHO/HTM/TB/2009, 420 p.), до винятку з шестимісячного початкового режиму із чотирьох препаратів слід додати туберкульоз кісток та суглобів. Тривалість їх лікування має складати до 9 місяців.*

***Коментар робочої групи**: (Вакцина БЦЖ. Документ щодо позиції ВООЗ [Електронний ресурс] http://www.who.int.wer).*

У країнах з високим тягарем ТБ усі діти грудного віку повинні одержати одну дозу вакцини БЦЖ якомога раніше після народження. Оскільки гострі побічні прояви при вакцинації БЦЖ зустрічаються вкрай рідко навіть серед ВІЛ-позитивних дітей без клінічних ознак, усі здорові немовлята повинні бути вакциновані БЦЖ навіть у регіонах з великою поширеністю ВІЛ-інфекції в популяції.

Діти із клінічними проявами ВІЛ-інфекції або ті, хто має інші форми імунодефіциту, не повинні вакцинацинуватися проти ТБ. У тих випадках, коли діти мали після народження контакт із хворим на ТБ легень з позитивним мазком мокротиння, вакцинацію БЦЖ слід відкласти до завершення шестимісячного профілактичного курсу лікування ізоніазидом.

***Коментар робочої групи**: Відповідно до пункту 3 статті 9 Закону України «Про протидію захворюванню на туберкульоз»*

Обов'язковим профілактичним медичним оглядам на ТБ підлягають:

1) малолітні та неповнолітні особи - щороку;

2) працівники окремих професій, виробництв та організацій, професійна діяльність яких пов'язана з обслуговуванням населення та/або виконанням робіт, під час здійснення яких є високий ризик зараження збудником захворювання на ТБ інших осіб, - до прийняття на роботу та надалі у строки, визначені центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я;

3) студенти вищих навчальних закладів I-IV рівнів акредитації - перед початком проходження виробничої практики, що передбачає виконання робіт, зазначених у пункті 2 частини третьої цієї статті;

4) особи, стосовно яких суд обрав запобіжний захід у вигляді взяття під варту, - протягом першої доби з моменту взяття під варту;

5) особи, які тримаються в установах виконання покарань, - під час прибуття до цих установ, а в подальшому - не рідше одного разу на рік та за місяць до звільнення, про що робиться відповідний запис у довідці про відбуття покарання;

6) особи, звільнені з установ виконання покарань, - протягом місяця після прибуття до місця проживання чи перебування;

7) особи, віднесені до груп підвищеного ризику захворювання на ТБ, у тому числі соціально дезадаптовані, із супутніми захворюваннями на хронічний алкоголізм, наркоманію чи токсикоманію, - щороку.

4. Цілі та принципи протитуберкульозної медичної допомоги

У 2005 році у Плані дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста «*Stopping tuberculosis in England and Wales»* {2} були викладені першочергові завдання щодо припинення зростання захворюваності на ТБ і щодо забезпечення високоякісної медичної допомоги та високого рівня здоров'я населення. Найперша з задач, поставлених у плані дій, полягає у створенні й поширенні інформації та освітніх матеріалів щодо ТБ, при цьому зазначено, що вони повинні бути «багатомовними та враховувати культурний аспект». ГРН з ентузіазмом підтримує цю мету, тому в цій настанові рекомендується забезпечити доступність такої інформації та матеріалів у всій структурі NHS, причому з доопрацюванням їх відповідно до потреб різних мов і культур.

У рамках дій щодо забезпечення «досконалості клінічного догляду» план дій вимагає призначення куратора для кожного пацієнта, причому ці куратори повинні тісно співпрацювати з іншими відомствами, такими як житлові та соціальні служби, для досягнення кращих результатів. ГРН визнала велике значення розробки плану медичної допомоги, який забезпечив би успішне завершення лікування пацієнта з активним або латентним ТБ у якомога стисліші терміни, тому в даній Настанові наведені рекомендації на підтримку досягнення цих цілей та цілей, поставлених головним медичним спеціалістом.

Там, де є відповідна науково-доказова база, частини Настанови, що стосуються профілактики ТБ та боротьби з ним (глави 11-13), містять рекомендації з організації обслуговування, а також для окремих колективів медичних спеціалістів. У Настанові зроблено спробу зосередити ресурси NHS там, де вони забезпечить дієву протидію поширенню ТБ; у деяких розділах окремо розглядаються території з високою та низькою захворюваністю.

ГРН визнає важливість чесної та позитивної комунікації щодо ТБ для подолання стигматизації, неузгодженості та некоректної інформації про це захворювання та для визнання соціально-економічних чинників. Медичним колективам, що доглядають за хворими на ТБ або мають ризик захворіти на ТБ, необхідно буде працювати з відомствами, що не входять до структури NHS, для забезпечення інтегрованого обслуговування, яке сприяє виявленню, узгодженості дій та вилікуванню.

Коментар робочої групи: *в Україні затверджена Законом України стратегія боротьби з туберкульозом - Національна програма, метою якої є подальше поліпшення епідемічної ситуації в напрямку зменшення загальної кількості хворих на ТБ, зниження рівня захворюваності на ТБ та смертності від нього, ТБ/ВІЛ-ко-інфекції, темпів поширення МР ТБ шляхом реалізації державної політики, що ґрунтується на принципах забезпечення загального та рівного доступу населення до якісних послуг з профілактики, діагностики та лікування ТБ.*

Досягнення мети можливе шляхом виконання таких завдань:

• реформування системи надання протитуберкульозної допомоги, шляхом максимального наближення медичних послуг до хворого, інтеграції надання медичної допомоги, що забезпечить підвищення рівня доступу населення до діагностики, лікування ТБ та догляду;

• реорганізація ліжкового фонду шляхом створення відділень для паліативної та хоспісної медицини, хіміорезистентного ТБ, розвитку системи амбулаторної допомоги;

• розширення можливостей лабораторної мережі з мікробіологічної діагностики Б для діагностики всіх випадків захворювання шляхом оптимізації кількості лабораторій І—ІІІ рівня, забезпечення функціонування центральної референс-лабораторії, доукомплектування сучасним обладнанням, застосування швидких тестів для діагностики звичайного та МР ТБ, навчання персоналу та забезпечення здійснення зовнішнього контролю якості лабораторних досліджень на всіх рівнях;

• запровадження здійснення сучасних протиепідемічних заходів, спрямованих на запобігання поширенню захворювання на ТБ у закладах охорони здоров'я, місцях довгострокового перебування

осіб і проживання хворих на ТБ та зміцнення матеріально-технічної бази протитуберкульозних закладів;

- *приведення стандартів лікування хворих на ТБ у відповідність до міжнародних стандартів;*

- *удосконалення механізму надання протитуберкульозної допомоги, орієнтованої індивідуально на кожного пацієнта;*

- *безперебійне забезпечення закладів охорони здоров'я, що здійснюють лікування хворих на ТБ в стаціонарних та амбулаторних умовах, протитуберкульозними лікарськими засобами, зокрема із широким застосуванням препаратів із фіксованими дозами;*

- *підвищення якості та контрольованості (у випадках, які цього потребують) лікування ТБ через розширення мережі кабінетів контрольованого лікування в закладах охорони здоров'я та введення елементів контрольованого лікування в систему первинної медичної допомоги;*

- *посилення узгодженості систем протидії ТБ та протидії ВІЛ/СНІДу стосовно виявлення випадків захворювання на ТБ, своєчасного діагностування МР ТБ, розширення профілактичного лікування латентної туберкульозної інфекції (далі - ЛТІ) для людей, що живуть з ВІЛ/СНІДом;*

- *посилення взаємодії і координації МОЗ, Національної академії медичних наук, Мінсоцполітики, Міністерства молоді та спорту, Державної пенітенціарної служби (ДПтС) та інститутів громадянського суспільства щодо своєчасної діагностики і лікування хворих на ТБ, зокрема МР ТБ, осіб, що належать до груп ризику, зокрема бездомних осіб, осіб, які перебувають в місцях позбавлення волі, та щодо організації контрольованого лікування хворих на активний ТБ, що звільнилися з місць позбавлення волі;*

- *удосконалення системи надання стаціонарної медичної допомоги затриманим за підозрою у вчиненні злочинів та взятим під варту особам, хворим на заразну форму ТБ;*

- *удосконалення системи моніторингу та оцінки виконання Програми, роботи закладів охорони здоров'я на центральному та регіональному рівнях шляхом підготовки та проведення навчання відповідних фахівців, удосконалення звітно-облікових форм та індикаторів ефективності роботи, забезпечення функціонування електронного реєстру хворих на ТБ;*

- *залучення громадських організацій до активної участі у протидії ТБ, забезпечення захисту населення з обмеженим доступом до медичної допомоги, підвищення рівня громадської обізнаності, розв'язання проблеми, пов'язаної з негативним ставленням суспільства до хворих на ТБ і ВІЛ-інфікованих осіб та їх дискримінації у системі охорони здоров'я; сприяння створенню належних умов для ефективної реалізації потенціалу та розвитку об'єднань громадян, які провадять діяльність у сфері протидії ТБ;*

- *створення системи післядипломної освіти з питань фтизіатрії, обміну досвідом на національному та міжнародному рівнях;*

- *підвищення рівня обізнаності населення шляхом проведення лекцій, бесід, телепередач, розповсюдження соціальної реклами з питання запобігання захворюванню на ТБ.*

В той же час члени РГ звертають увагу, що частина заходів, передбачених загальнодержавною програмою на 2012 – 2016 рр., виходять за межі рекомендацій КН «NICE 117» та ВООЗ щодо ключових пріоритетів, орієнтованих на кінцевий результат (нормативно-правова база України зобов'язує проводити низку дороговартісних протитуберкульозних заходів, які не мають належної науково-доказової бази щодо своєї ефективності та доцільності, зокрема, щорічну туберкулінодіагностику усім дітям, обов'язкові профогляди на ТБ у групах населення, які не мають достовірного підвищеного ризику захворювання на ТБ тощо).

4.1. Існуюча організація обслуговування

Огляд існуючих послуг (докладніше див. у Додатку G) дозволив визначити чотири основні моделі обслуговування, що застосовуються.

Централізована модель

У цій моделі медсестри, які спеціалізуються на ТБ, працюють у центральному підрозділі, зазвичай, у підрозділі з охорони здоров'я (ПОЗ), і відповідають за усі послуги щодо ТБ, включаючи відстеження контактів і скринінг у визначеному районі. Ця модель використовується у районах з високою та низькою захворюваністю. Вона дозволяє координувати та стандартизувати усі послуги щодо ТБ у даному районі. Варіант, який нагадує спеціалізовану модель на базі лікарні (див. нижче), можна побачити у деяких малих географічних районах з низькою захворюваністю, де кілька медсестер, які працюють у місцевих лікарнях або громадських клініках, можуть досягти високого рівня спеціалізації.

Коментар робочої групи:

Зазначена модель непритаманна для України, де на рівні закладів первинної медико-санітарної допомоги (заклади ПМСД) дільничні (сімейні) лікарі і/або фельдшери загальної лікувальної мережі (а не медсестри) здійснюють:

- *первинний вияв за зверненням хворих з підозрою на ТБ (відповідно до затвердженого алгоритму) з їх подальшим скеруванням, у разі необхідності, до фтизіатрів;*

- *обов'язковий щорічний ТБ-скринінг (профогляди) у групах населення, визначених законодавством та нормативними актами МОЗ України в якості груп «медичного», «соціального» та «професійного» ризику, а також проводить обов'язкові щорічні огляди на ТБ серед дітей 0-17 років;*

- *організують ДОТ-лікування (надання ДОТ-послуг) хворих на ТБ на амбулаторному етапі, згідно з приписом лікаря-фтизіатра, який і несе кінцеву відповідальність за завершення та моніторинг і якість лікування;*

- *організаційно допомагає лікарю-фтизіатру відстежувати контакти.*

Централізована модель із сателітними клініками

Це варіація першої моделі; є медсестри на рівні ПОЗ та інших клінік, а також спеціалізовані клініки для новоприбулих і проведення скринінгу. Ця модель може включати клініки загальної практики у лікарнях. У деяких випадках медсестра ПОЗ може координувати всі послуги щодо ТБ, у тому числі відстеження контактів, за допомогою сателітних клінік. У цій моделі медсестра ПОЗ може виявляти та направляти осіб на предмет відстеження контактів до неспеціалізованих патронажних працівників у громаді. Це дозволяє координувати послуги у районах з великими географічними відстанями.

Коментар робочої групи:

Зазначена модель в Україні не використовується

Модель на базі загальної лікарні/громади

У цій моделі медсестри з загальних захворювань органів дихання оглядають осіб з ТБ, іноді за допомогою іншої клініки на чолі з медсестрою, на предмет відстеження контактів, вакцинації БЦЖ або скринінгу новоприбулих. Ця модель використовується у районах з найнижчою захворюваністю. Медсестри також можуть базуватися у громаді та очолювати скринінгові клініки.

Модель на базі спеціалізованої лікарні

Медсестри, які спеціалізуються на ТБ, базуються у місцевих лікарнях або спеціалізованих громадських скринінгових закладах, але мають виконувати певні функції для даної громади. Може бути ширша мережа на основі ПОЗ, яка об'єднує цих медсестер. Цю модель можна побачити у Лондоні та інших районах із відносно високою захворюваністю на ТБ.

Коментар робочої групи:

Зазначена модель схожа з організацією протитуберкульозної допомоги в Україні (тубкабінети у складі місцевих лікарень загального профілю, які мають приписне населення з чисельністю понад 20 тис. осіб, але очолюють тубкабінети не медсестри, а лікарі-фтизіатри). У межах реформування сфери охорони здоров'я, яке відбувається в Україні, тубкабінети включаються до складу консультативно-діагностичних ценрів (вторинна медична допомога).

При цьому, члени РГ змушені звернути увагу на те, що у регіонах, де є самостіні протитуберкульозні заклади (міські та районні тубдиспансери, а не тубкабінети у складі загальної лікувальної мережі), амбулаторні послуги лікаря-фтизіатра віддалені від своїх дільниць та значної частини населення, яке вони обслуговують, що ставить під сумнів доцільність подальшого існування тубдиспансерів у такому вигляді (об'єднання на одній базі амбулаторної дільничної, амбулаторної консультативно-діагностичної та стаціонарної протитуберкульозної допомоги). Зазначені функції тубдиспансерів у їх традиційному вигляді потребують розмежування та інтеграції у реформовані заклади охорони здоров'я відповідного рівня (структури ПМСД (1), відповідні консультативно-діагностичні центри (2), госпітальні округи (2-3 рівні).

Укомплектованість штатів

У процесі огляду рівнів укомплектованості штатів ПОЗ були укрупнені, щоб урахувати дисбаланси між різними видами клінік у кожному районі. На діаграмі розсіяння кількості повідомлень, залежно від кількості сестринського персоналу в повному штатному еквіваленті (ПШЕ) (рис. 1), видна очевидна кореляція (коефіцієнт кореляції Спірмена – 0,85), що напевно, означає, що послуги зараз відповідають рекомендаціям, наведеним у кодексі практики Британського торакального товариства (BTS){6}. У цих рекомендаціях зазначено, що укомплектованість сестринським персоналом необхідно підтримувати поза межами Лондона на рівні 1 ПШЕ медсестри (або позаштатний медичний працівник) на 50 повідомлень на рік, а у Лондоні – на 40 повідомлень на рік. Цей огляд відображає розвиток протитуберкульозних послуг після аудиту, проведеного у 1999 р.{7} Проте, рівні повідомлень в Англії та Уельсі продовжують зростати, і можна припустити, що задача для тих, хто планує протитуберкульозні послуги, полягає у тому, щоб забезпечити ефективне спрямування ресурсів на ті заходи, для яких доказова база демонструє корисність. Дана Настанова націлена на те, щоб у всіх можливих випадках обґрунтовувати ці рішення.

У цілому по ПОЗ, рівень ПШЕ приблизно становить 1 на 40 повідомлень. Лондонські ПОЗ мають найвище навантаження і, отже, найвищий рівень ПШЕ.

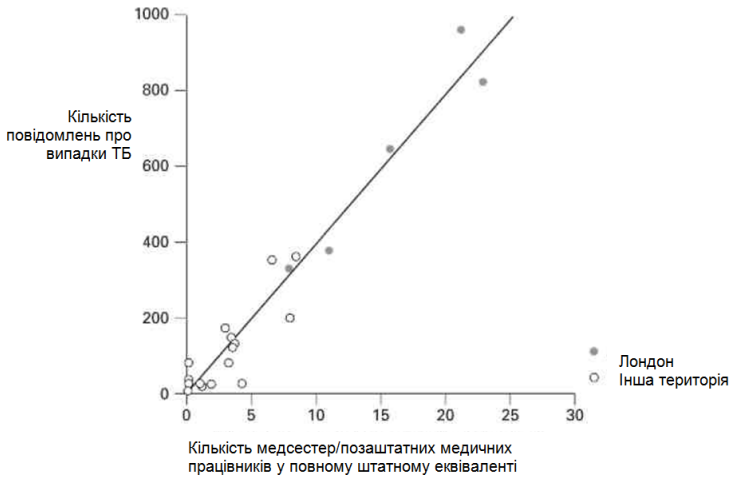


Рис. 1. Рівні укомплектованості медсестрами/позаштатними медичними працівниками, залежно від кількості повідомлень про випадки ТБ. Лінія представляє один повний штатний еквівалент на 40 випадків

Коментар робочої групи:

В Україні для розрахунку повного штатного еквіваленту (ПШЕ) фахівців ТБ-служби використовуються інший підхід (не на фактичну кількість захворювань, а на населення – по 1 посаді лікаря-фтизіатра та 1 медичній сестрі на 20 тис. приписного населення). Тобто, на 100 тис. мешканців України ПШЕ складає по 5 посад лікарів-фтизіатрів та медсестер (усього 10 посад).

Члени РГ звертають увагу, що за зазначеними вище нормативами, діючими у Великобританії, з огляду на існуючий зараз в Україні рівень захворюваності та поширення ТБ (70,0 та 190,0, відповідно, на 100 тис. населення), максимальна кількість усіх посад дільничної ТБ-служби (включаючи медсестер) мусила б складати не більше 5 на кожні 100 тис. нас., що робить доцільним перегляд діючих в Україні штатних нормативів працівників амбулаторної ланки спеціалізованої ТБ-служби, у т.ч. у частині збільшення пропорції середніх медпрацівників. В той же час, доцільним була б передача частки вивільнених дільничних лікарських посад до складу централізованих консультативно-діагностичних центрів ІІ рівня МСД та до тубстаціонарів, де діюча на сьогодні норма ПШЕ (1 посада лікаря на 30 ліжок) давно потребує перегляду з огляду на суттєві зміни клінічного профілю хворих, що відбулися в останні 10 років (до 50% стаціонарних хворих мають МР ТБ або ТБ/ВІЛ), що потребує приділення значно більшої уваги хворим та збільшує навантаження на лікаря. Також РГ визнає доцільність більш гнучкого механізму визначення ПШЕ для працівників різних ланок фтизіатричної служби та регіонів в залежності від фактичного рівня захворюваності на ТБ.

Інша інформація про існуючі послуги

У даній Настанові висвітлені наступні аспекти огляду існуючих послуг (докладно про застосовані методи див. у Додатку G):

- спеціалізовані туберкульозні клініки (розділ 6.1);
- клініки на чолі з медсестрами для наступного контролю (розділ 6.1);
- спеціалізовані клініки для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/ТБ (розділ 6.1);
- спеціалізовані педіатричні туберкульозні клініки (розділ 6.1);
- лікування під безпосереднім наглядом (ДОТ) (розділ 8.2);
- безплатні рецепти (розділ 8.3);
- заходи з покращення дотримання режиму лікування (розділ 8.3);
- робота з населенням (розділ 8.3);
- стимули для відвідання клініки (розділ 8.3);
- лікування ЛТІ (розділи 10.2, 12.2);
- палати від’ємного тиску (розділ 9.3);
- клініки для вакцинації БЦЖ (розділ 11);
- вакцинація БЦЖ новонароджених (розділ 11.1);
- скрінінг груп високого ризику (розділ 12);
- клініки відстеження контактів (розділ 12.2);
- *Mycobacterium bovis* (розділ 12.3);
- спеціалізовані клініки для новоприбулих (розділ 12.7);
- служби у місцях позбавлення волі (розділ 13.3).

4.2. Комунікація та інформація для пацієнтів

Під час розроблення Настанови представники пацієнтів і осіб, що за ними доглядають, наголосили на наступних пропозиціях:

- створити єдине національне джерело високоякісної інформації про ТБ відповідними мовами та формати для людей з порушеннями зору та слуху;
- протитуберкульозні служби повинні оцінювати місцеві мовні та інші комунікаційні потреби й, відповідним чином, надавати інформацію з національного джерела на місцевому рівні;
- відкрита дискусія між медичними спеціалістами, хворими на ТБ (або особами з ризиком інфікування ТБ), та особами, що за ними доглядають, щодо тестів, лікування, відстеження контактів і заходів інфекційного контролю, що має забезпечити порозуміння;
- хворим на ВІЛ/ТБ необхідно надавати інформацію про лікарів різних спеціальностей, які можуть надати допомогу під час та після лікування ТБ;
- роз'яснювати та проводити відстеження контактів необхідно делікатно, щоб уникати непорозуміння й стигматизації;
- інформацію треба викладати так, щоб не медикалізувати пацієнта;
- протитуберкульозні служби повинні надавати кожному пацієнту, який проходить лікування від ТБ, чітку інформацію за принципом «інформувати та радити».

Перша задача для вдосконалення послуг щодо ТБ у Плані дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста{2} полягає у «створенні багатомовної та культурно відповідної інформації для громадськості та освітніх матеріалів для використання в національному та місцевому масштабі й у забезпеченні широкої доступності цієї інформації та матеріалів». Інформація про Національну службу знань наведена вище у розділі 2.5.

Комунікація й надання інформації є важливим компонентом роботи з успішного припинення зростання захворюваності на ТБ в Англії та Уельсі. Інформаційні ресурси з ТБ спрямовані на досягнення наступних цілей:

- забезпечити більш ранню діагностику завдяки обізнаності широкої громадськості про симптоми;
- боротися із стигматизацією та міфами, які можуть затримувати відвідання лікаря та заважати відстеженню контактів;
- допомагати досягти згоди й забезпечити завершення лікування на основі обізнаності про різні варіанти лікування, побічні ефекти та важливість дотримання режиму лікування;
- усунути занепокоєність щодо заходів інфекційного контролю в лікувальних закладах, на робочому місці та вдома;

З урахуванням цього рекомендації наведені у розділі 6.2.

4.3. Коінфікування ВІЛ

У Настанові обговорюється оцінка ризиків щодо ВІЛ-інфекції й подаються рекомендації щодо лікування активного і латентного ТБ у коінфікованих пацієнтів. Разом з тим, спеціалізованою настановою з даного питання у Великій Британії на момент передачі даної Настанови до друку є Настанова Британської ВІЛ-асоціації{8}, тому читачі мають ураховувати згадану Настанову, розглядаючи питання про медичну допомогу пацієнту, щодо якого відомо, що він є або може бути коінфікованим.

Коментар робочої групи:

З огляду на те, що КН «NICE 117» не містить розділів щодо класифікації захворювань на ТБ, їх реєстрації та обліку, члени РГ визнали за доцільне включення у дану адаптовану настанову діючі в Україні державні та галузеві нормативно-правові акти, якими регулюються зазначені питання, частина з яких була розроблена з урахуванням рекомендацій ВООЗ.

Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed.

Пацієнт з підозрою на туберкульоз – будь-яка особа з симптомокомплексами, що вимагає обов'язкового обстеження на ТБ. Найбільш поширеними симптомами ТБ легень є кашель з мокротинням протягом 2-х тижднів або більше, котрий може супроводжуватись іншими респіраторними (задишка, біль у грудях, кровохаркання) та/або загальними симптомами (зниження апетиту, втрата ваги, лихоманка, пітливість у нічний час, кволість).

Хворий на туберкульоз – хворий зі встановленим діагнозом (за лабораторними, клінічними та/або рентгенологічними, та/або морфологічними даними), якому призначено повний курс протитуберкульозної хіміотерапії (далі - ХТ)*.

* Діагноз ТБ не знімають навіть при виникненні сумнівів щодо активності туберкульозного процесу або наявності ТБ. Розпочавши лікування, пацієнту проводять повний курс протитуберкульозної ХТ за 3 кат. Неповне протитуберкульозне лікування (пробна терапія) не може бути застосована як метод діагностики.

Хворий на туберкульоз з підтвердженим діагнозом – пацієнт, у котрого виділені МБТ із клінічного зразка культуральним або молекулярно-генетичним методом. У країнах, де немає можливості для проведення лабораторних досліджень на виявлення *M. tuberculosis* одним із вказаних методів, хворий на ТБЛ з однократним або більше виявленням КСБ також може вважатися хворим з достовірно встановленим діагнозом при наявності надійно функціонуючої системи зовнішнього контролю якості з двукратним підтвердженням діагнозу сліпим методом.

1.1. Випадки туберкульозу можуть бути класифіковані за:

1.1.1. Анамнезом попереднього лікування.

1.1.2. Анатомічною локалізацією захворювання.

1.1.3. Результатами бактеріологічного дослідження, що включають тест медикаментозної чутливості (далі - ТМЧ) МБТ.

1.1.4. Клінічними та диспансерними категоріями обліку хворого.

1.1.5. ВІЛ-статусом хворого.

1.1.1. Анамнез попереднього лікування

Згідно анамнезу попереднього лікування, усі хворі на ТБ розподіляються наступним чином:

1. Хворі з вперше діагностованим випадком туберкульозу (новий випадок) (ВДТБ) – хворі на вперше діагностований ТБ, який ніколи не лікувався ПТП або лікувався менше 1 місяця. Вперше діагностований хворий може мати як негативні, так і позитивні результати мікроскопії мокротиння та культуральних досліджень. У нього також може діагностуватись ТБ різної локалізації.

2. Повторне лікування – хворі, які раніше лікувались один місяць чи більше із позитивними або негативними бактеріологічним результатами з будь-якою локалізацією туберкульозного процесу. Включає в себе наступні випадки ТБ:

– Рецидив туберкульозу (РТБ) - випадок захворювання на ТБ у пацієнта, який успішно закінчив повний курс антимікобактеріальної терапії та вважався вилікуваним, або закінчив основний курс лікування з результатом «лікування завершено» і у нього повторно виявляється активний туберкульозний процес.

Рецидив ТБ реєструють лише при виділені МБТ із зразка мокротиння методом мікроскопії мазка, культуральним або молекулярно-генетичним методом (МБТ+).

Якщо у пацієнта з повторним активним туберкульозним процесом не визначають МБТ (МБТ–) вищевказаними методами, то такий випадок ТБ реєструють за 2 кат. як “інший”.

–Лікування після перерви (ЛПП) – випадок, коли хворий на ТБ перервав лікування більше ніж на 2 місяці поспіль до завершення основного курсу ХТ, який почав знову лікування, незалежно від того, чи залишився мазок позитивним, чи дослідження мокротиння дало негативний результат.

– Невдача лікування (НЛТБ) - випадок захворювання на ТБ у пацієнта, у якого зберігається або з'являється бактеріовиділення (за мазком або за посівом) та/або негативною клініко-рентгенологічною динамікою після завершення інтенсивної фази лікування, яка, при потребі, може бути продовжена за рішенням ЛКК до 120 доз.

3. Переведений (прибулий) – це хворий, який переведений (прибулий) з іншої адміністративної території (області) або з іншого відомства та зареєстрований для продовження лікування.

4. Інший (ІТБ) (вказати)– це хворий на ТБ, який не відповідає критеріям для пацієнтів наведених вище груп.

Визначення випадку ТБ, згідно результатів попереднього лікування

Випадок туберкульозу, згідно анамнезу попереднього лікування		**Бактеріологічне дослідження***	**Результат останнього курсу лікування**
ВДТБ		+ або -	-
Повторне лікування	**РТБ**	+	Вилікуваний
			Завершене лікування
	НЛТБ	+	Невдача лікування
	ЛПП	+	Лікування після перерви
Переведений (прибулий)		+ або -	Продовжує лікування
Інший випадок (ІТБ)		+ або -	Усі хворі, які не можуть бути віднесені до наведених вище груп: • хворі щодо яких немає даних про проведене раніше лікування та його результату; • раніше ліковані хворі на туберкульоз легень з негативним результатом мікроскопії мокротиння • раніше ліковані хворі з позалегеневими формами туберкульозу з негативним результатом бактеріологічного дослідження

Примітки:

* «+» означає позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння, культурального тесту та результату, отриманого з використанням більш сучасного методу виявлення *M.tuberculosis;*

* «–» означає, що у всіх пробах отримано негативний результат.

***Коментар робочої групи*:**

Відповідно до системи визначення та звітності з питань туберкульозу, рекомендованої ВООЗ у редакції 2013 р., прийнята інша класифікація ТБ. Основні причини такого перегляду наведено нижче.

• В усьому світі запроваджуються системи для швидкої діагностики (ШД) , як-от Xpert MTB/RIF, затверджені ВООЗ, що застосовують для діагностики ТБ молекулярні методи. Передбачається, що ці системи замінять традиційний бактеріологічний аналіз у багатьох аспектах. Однак, результати ШД не завжди відповідають попереднім результатам виявлення та лікування захворювання, про що свідчить перегляд паперової звітності, який ВООЗ здійснила у 2006 р. Пацієнти, в яких за допомогою системи Xpert MTB/RIF було діагностовано туберкульоз з резистентністю до рифаміцину, повинні бути перелічені окремо, а стандартні лабораторні та лікарські реєстри хворих на ТБ цього не передбачають. Так само і стандартні форми запиту на

проведення лабораторних досліджень не включають таких тестів та не передбачені для звітування про їх результати.

• Визначення випадків захворювання, підтверджених в результаті бактеріологічного аналізу, повинні бути більш гнучкими, щоб дозволити також включення результатів швидкої діагностики.

• У визначеннях слід використовувати менш категоричну лексику, так, наприклад, терміни «порушник режиму лікування» та «пацієнт з підозрою на ТБ» було замінено на «пацієнт, що вибув з під нагляду» та «пацієнт з попереднім діагнозом ТБ» відповідно.

• Визначення поточних результатів лікування, таких як «вилікуваний» та «Лікування не дало результатів» для когорт з наявністю мультирезистентного туберкульозу (МР-ТБ) слід спростити для уможливлення їх застосування до пацієнтів, які все ще проходять лікування. Термін «пацієнт з попереднім діагнозом ТБ» відноситься до пацієнта, в якого проявляються ознаки та симптоми, характерні для ТБ (раніше застосовувався термін «підозрілий на ТБ»).

А.1 Визначення випадків захворювання

• Випадок захворювання на ТБ, підтверджений в результаті бактеріологічного аналізу — це такий, для якого аналіз біологічного зразка виявився позитивним при мікроскопії мокротиння, культуральному дослідженні чи ШД (наприклад, з допомогою Xpert MTB/RIF). Про всі такі випадки має бути повідомлено, не залежно від того, почато лікування від ТБ чи ні.

• Клінічно діагностований випадок ТБ — випадок, який не відповідає критеріям бактеріологічного підтвердження, однак лікар чи інший медик-практик діагностував його як ТБ і вирішив, що пацієнту необхідно пройти повний курс лікування від ТБ. Це визначення включає випадки, діагностовані на основі аномалій на рентгенограмі, ймовірного підтвердження гістологічним методом чи позалегеневого туберкульозу, не підтверджені лабораторно. Пізніше клінічно діагностовані випадки, які виявляють позитивні результати бактеріологічного діагнозу (до чи після початку лікування), повинні класифікуватись як підтверджені в результаті бактеріологічного аналізу.

Підтверджені в результаті бактеріологічного аналізу та клінічно діагностовані випадки ТБ також класифікують за такими ознаками:

- *анатомічна локалізація захворювання;*
- *попередня історія лікування;*
- *фармакорезистентність;*
- *ВІЛ-статус.*

А.1.1 Класифікація на основі анатомічної локалізації захворювання

Термін «легеневий туберкульоз» (ЛТБ) стосується будь-якого підтвердженого в результаті бактеріологічного аналізу чи клінічно діагностованого випадку туберкульозу з ураженням легеневої паренхіми та трахеобронхіального дерева. Міліарний ТБ класифікується як ЛТБ, оскільки висипи присутні в легенях. Туберкульозна внутрішньогрудна лімфаденопатія (медіастинальна та/або коренева) та туберкульозна плевральна ефузія без радіографічних аномалій в легенях є випадками позалегеневого ТБ. Пацієнти, в яких присутня як позалегенева, так і легенева форми туберкульозу, повинні класифікуватись як випадки ЛТБ.

Термін «позалегеневий туберкульоз» (ПЛТБ) стосується будь-якого підтвердженого в результаті бактеріологічного аналізу чи клінічно діагностованого випадку туберкульозу з ураженням органів окрім легень, як-от плеври, лімфовузлів, черевної порожнини, сечостатевого тракту, шкіри, кісток і суглобів та оболонок головного мозку.

А.1.2 Класифікації, що базуються на попередній історії лікування від ТБ (група реєстрації пацієнтів)

Класифікації, які базуються на попередній історії лікування від ТБ, трохи відрізняються від раніше опублікованих. Вони зосереджені лише на попередній історії лікування та не залежать від бактеріологічного підтвердження чи локалізації захворювання. Зауважте також, що реєстраційні групи з ФР-ТБ дещо відрізняються та описані в Додатковому посібнику до вказівок щодо керування програмою боротьби з фармакорезистентним туберкульозом ВООЗ за 2011 р., публікацію якого ВООЗ запланувала на 2013 р.

Нові пацієнти — це пацієнти, які ніколи раніше не лікувались від туберкульозу або приймають ліки від ТБ впродовж не більш, ніж одного місяця.

Пацієнти, які лікувались раніше — це пацієнти, які в минулому впродовж одного місця чи довше приймали ліки від ТБ. Надалі вони класифікуватимуться за результатом останнього курсу лікування (див. таблицю в розділі А.2.1), відповідно до наведеної нижче класифікації.

Пацієнти з рецидивом — це пацієнти, які вже лікувались від ТБ раніше, були класифіковані як вилікувані чи пройшли курс лікування по завершенні останнього курсу лікування, а тепер в них діагностували повторний випадок ТБ (незалежно від того, чи це власне рецидив, чи новий епізод хвороби, викликаний повторним інфікуванням).

Пацієнти, які лікуються після невдалого попереднього лікування — пацієнти, які раніше проходили курс лікування від ТБ і лікування не дало результатів по завершенні останнього курсу лікування.

Пацієнти, які відновили лікування після того, як вони вважалися такими, що вибули з під нагляду — пацієнти, які раніше проходили курс лікування від ТБ та були класифіковані як пацієнти, що вибули з під нагляду по завершенні останнього курсу лікування. (Раніше їх називали пацієнтами, які лікуються після порушення режиму лікування.)

Інші пацієнти, які раніше лікувались від ТБ — це пацієнти, які раніше лікувались від ТБ, але результат останнього курсу лікування невідомий чи незадокументований.

Пацієнти з невідомою історією попереднього лікування від ТБ не стосуються жодної з перелічених вище категорій.

Нові та рецидивні випадки ТБ є інцидентами ТБ.

А.1.3 Класифікація на основі ВІЛ-статусу

Термін «ВІЛ-позитивний пацієнт, хворий на туберкульоз» стосується будь-якого підтвердженого в результаті бактеріологічного аналізу чи клінічно діагностованого випадку туберкульозу при позитивному результаті тесту на ВІЛ, проведеного під час діагностування ТБ, чи іншому задокументованому доказі наявності ВІЛ, як-от включення до попереднього реєстру АРТ чи реєстру АРТ, коли терапія вже почалася.

Термін «ВІЛ-негативний пацієнт, хворий на туберкульоз» стосується будь-якого підтвердженого в результаті бактеріологічного аналізу чи клінічно діагностованого випадку туберкульозу при негативному результаті тесту на ВІЛ, проведеного під час діагностування ТБ. Кожного ВІЛ-негативного пацієнта, хворого на туберкульоз, для якого результат аналізу на ВІЛ виявиться позитивним, слід буде відповідно класифікувати повторно.

Термін «пацієнт, хворий на туберкульоз з невідомим ВІЛ-статусом» стосується будь-якого підтвердженого в результаті бактеріологічного аналізу чи клінічно діагностованого випадку ТБ, для якого відсутні результати тесту на ВІЛ чи інші задокументовані докази наявності ВІЛ. Якщо пізніше ВІЛ-статус для такого пацієнта буде встановлено, його слід буде відповідно класифікувати повторно.

А.1.4 Класифікації на основі фармакорезистентності

Випадки також класифікуються за категоріями відповідно до тестів медикаментозної чутливості (ТМЧ) штамів, які виявились M. tuberculosis.

• Монорезистентний туберкульоз: резистентність до лише одного з протитуберкульозних препаратів першого ряду.

• Полірезистентний туберкульоз: резистентність до більш ніж одного з протитуберкульозних препаратів першого ряду (але не до ізоніазиду та рифампіцину одночасно).

• Мультирезистентний туберкульоз: резистентність щонайменше до ізоніазиду та рифампіцину одночасно.

• ТБ з розширеною резистентністю: резистентність до фторхінолонів та принаймні до одного з трьох ін'єкційних препаратів другого ряду (капреоміцину, канаміцину чи амікацину) на додачу до мультирезистентності.

• Резистентний до рифампіцину туберкульоз: резистентність визначається за допомогою фенотипних чи генотипних методів, при наявності чи відсутності резистентності до інших протитуберкульозних препаратів. Вона включає будь-яку резистентність до рифампіцину, незалежно від того, чи це монорезистентність, мультирезистентність, полірезистентність чи суперрезистентність.

Ці категорії не є взаємовиключними. При переліку випадків рифампіцин-резистентного туберкульозу, наприклад, враховуються також випадки мультирезистентного ТБ (МР ТБ) та ТБ з розширеною резистентністю (РР ТБ). Хоча до сьогодні існувала загальноприйнята практика обмежувати визначення монорезистентності та полірезистентності лише препаратами першого ряду, для майбутніх режимів прийому ліків може бути важливою класифікація пацієнтів за схемами резистентності до фторхінолонів, ін'єкційних препаратів другого ряду та будь-яких інших протитуберкульозних препаратів, для яких є важливим надійне дослідження чутливості до лікарських препаратів.

1.1.2. Анатомічна локалізація захворювання (визначення локалізації туберкульозу має значення для правильної реєстрації випадку з урахуванням епідеміологічного значення чи тяжкості процесу):

Туберкульоз легень (ТБЛ) – це таке захворювання, при якому у патологічний процес задіяна паренхіма легені. Міліарний ТБ классифікується як легеневий, оскільки він уражує легеневу тканину. У той же час, туберкульозні ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (середостіння або коренів легень), а також туберкульозний ексудативний плеврит без рентгенологічно виявлених змін у легенях треба вважати випадками позалегеневого ТБ. Пацієнтів з поєднанням легеневої та позалегеневої локалізації відносять до хворих на ТБЛ.

Позалегеневим туберкульозом (ПЗТБ) називають ТБ інших органів, наприклад, плеври, лімфатичних вузлів, черевної порожнини, сечостатевої системи, шкіри, суглобів та кісток, оболонок головного та/або спинного мозку. Діагноз встановлюють на основі одного позитивного результату засіву діагностичного матеріалу, за результатами гістологічного обстеження або на основі клінічно доведених даних, що вказують на активний ПЗТБ. Діагноз повинен супроводжуватись рішенням лікуючого лікаря щодо проведення повного курсу протитуберкульозної ХТ. Хворий на ПЗТБ з ураженням деяких органів реєструється у відповідності з найбільш важкою локалізацією процесу. Якщо захворювання ПЗТБ не підтверджено культуральним методом, то цей випадок не може бути віднесений до категорії випадків з підтвердженим випадком ТБ.

При формулюванні діагнозу ТБ, вказується локалізація ТБЛ (за номером або назвою сегментів, назвою часток легені), локалізація ПЗТБ (за анатомічною назвою місця ураження).

При формулюванні діагнозу ТБ вказується наявність деструкції:

- (Дестр+) – наявна деструкція;

- (Дестр–) – немає деструкції.

При формулюванні діагнозу ТБ вказується наявність гістологічної верифікації діагнозу:

- (ГІСТ 0) гістологічне дослідження не проводили;

- (ГІСТ –) не підтверджений за результатами гістологічного дослідження (шифр А16);

- (ГІСТ +) підтверджений за результатами гістологічного дослідження (шифр А15).

Факультативно під час формулювання діагнозу зазначається форма *(інфільтративний, дисемінований, вогнищевий, фіброзно-кавернозний)*.

1.1.3. Результати бактеріологічного дослідження, що включають тест медикаментозної чутливості МБТ.

“Результат бактеріологічного дослідження” – відноситься до хворого на ТБ, якому проводили дослідження мазка мокротиння методом мікроскопії та визначення МБТ культуральним або генетично-молекулярними методами дослідження.

Згідно з “результатами бактеріологічного дослідження” існують наступні випадки ТБ:

• **“хворий на туберкульоз з позитивним результатом мазка мокротиння методом мікроскопії”** – хворий на ТБ, в якого визначають позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння на кислотостійкі бактерії (КСБ) хоча б в одному зразку мокротиння. Хворі з підозрою на ТБЛ повинні мати як мінімум 2 зразки мокротиння.

• **“хворий на туберкульоз з негативним результатом мазка мокротиння методом мікроскопії”**: хворий на ТБЛ, який не підпадає під критерії ТБ з позитивним результатом бактеріоскопії мокротиння (у тому числі з позитивним результатом культурального дослідження).

При формулюванні діагнозу ТБ вказуються результати дослідження мазка методом мікроскопії, культурального або молекулярно-генетичного:

(МБТ +) підтверджений за результатами бактеріологічного дослідження (шифр А15), у такому випадку уточнити:

(М +) позитивний результат дослідження мазка на КСБ;

(К 0) культуральне дослідження не проводили;

(К –) негативний результат культурального дослідження;

(К +) позитивний результат культурального дослідження; у такому випадку уточнити:

(Резист 0) резистентність МБТ до препаратів І ряду не досліджували;

(Резист –) резистентності МБТ до препаратів І ряду не встановили;

(Резист +) (абревіатура ПТП І ряду) встановили резистентність МБТ до препаратів І ряду (в дужках навести перелік усіх препаратів І ряду, до яких встановили резистентність).

(Резист ІІ 0) резистентності МБТ до препаратів ІІ ряду не досліджували;

(Резист ІІ –) резистентності МБТ до препаратів ІІ ряду не встановили;

(Резист ІІ +) (абревіатура ПТП ІІ ряду)

встановили резистентність МБТ до препаратів ІІ ряду (в дужках навести перелік усіх препаратів ІІ ряду, до яких встановили резистентність).

(МБТ –) не підтверджений за результатами бактеріологічного дослідження (шифр А16), у такому випадку уточнити:

(М 0) мазок не досліджували;

(М –) негативний результат дослідження мазка на кислотостійкі бактерії (КСБ);

(К 0) культуральне дослідження не проводили;

(К –) негативний результат культурального дослідження.

Коментар робочої групи:

В Україні для визначення випадків ТБ, підтверджених за допомогою швидких методів молекулярно-генетичної діагностики, введені наступні визначення:

(МГ+) випадок ТБ, підтверджений за допомогою молекулярно-генетичних методів;

(МГ-) випадок ТБ, не підтверджений за допомогою молекулярно-генетичних методів;

(МГ0) молекулярно-генетичні методи не поводили;

(Риф+) випадок резистентного до рифампіцину ТБ, виявленого за допомогою молекулярно-генетичних методів;

(Риф-) резистентність до рифампіцину за допомогою молекулярно-генетичних методів не виявлено.

1.1.4. Клінічна та диспансерна категорія обліку хворого

До 1-ї категорії належать хворі на вперше діагностований ТБ різних локалізацій з бактеріовиділенням (ВДТБ МБТ+), а також хворі з іншими (тяжкими) формами захворювання різних локалізацій без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ–): міліарним, дисемінованим ТБ, деструктивним легеневим ТБ (при поодиноких порожнинах понад 3 см або при наявності більш ніж 3-х порожнин меншого розміру); менінгітом, казеозною пневмонією, туберкульозним перикардитом, перитонітом, ТБ кишківника, ТБ хребта з неврологічними ускладненнями, урогенітальним ТБ; ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів з ураженням більш ніж 2-х груп з однієї сторони або 2-х і більше груп з обох сторін; ускладнений перебіг ТБ у дітей.

У випадку, коли ВДТБ з МБТ(+) або МБТ(-) має підтверджений контакт з хворим зі встановленим діагнозом МР ТБ (високий рівень ризику МР ТБ), такий випадок реєструється до 1 категорії (з метою реєстрації нового випадку захворювання) та одразу ж закривається з результатом лікування «невдача лікування, перевод до 4 кат.». Потім проводиться реєстрація випадку за кат 4, і до моменту отримання ТМЧ МБТ (на рідке середовище або результатів щодо стійкості до рифампіцину, отриманих за допомогою молекулярно-генетичного тесту) лікується за режимом 4 кат. згідно з ТМЧ джерела (максимум 1-1,5 міс.).

Якщо МРТБ не підтверджується (культура позитивна, резистентність не виявлено) відповідно до рішення ЦЛКК ХР ТБ хворий продовжує лікування за схемою 4 категорії.

У разі підтвердження МР ТБ або при негативній культурі, або коли невдалося отримати результат культурального дослідження – хворі продовжують розпочате лікування у 4 кат. згідно з ТМЧ джерела або отриманими результатами ТМЧ. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагностовані за допомогою проведення ТМЧ МБТ (культуральним на рідке середовище, молекулярно-генетичним методами).

До 2-ї категорії відносяться будь-які випадки раніше лікованого легеневого і позалегеневого ТБ, що реєструють для повторного лікування: рецидив ТБ різної локалізації (РТБ +/-); пацієнти, які лікуються після невдалого попереднього лікування (НЛТБ з МБТ+), та пацієнти, які відновили лікування після того, як вони вважалися такими, що вибули з під нагляду (ЛПП з МБТ+), інший (ІТБ з МБТ+/–) (Розділ 4.4.1.2).

У випадку, коли раніше лікований хворий з МБТ+ має високий ризик МР ТБ (поточна невдача лікування за 2 кат. за мазком/культурою), а молекулярно-генетичні методи дослідження щодо визначення стійкості до рифампіцину недоступні, такий випадок залишається у 2 кат. і до моменту отримання ТМЧ МБТ лікується за стандартами 2 категорії. Такий хворий має бути ізольований від

інших хворих зі з`ясованною резистентністю. За відсутності МР ТБ він залишається у 2 кат. та продовжує режим лікування за 2 кат., або перереєстровується у 4 кат. (у разі виявлення профілю полірезистетності, яка потребує лікування комбінацією ПТП I та II рядів більше 12 міс. за індивідуалізованими схемами). У разі підтвердження МР ТБ – перереєстровується у 4 кат. та продовжує лікування за режимом 4 кат. згідно з отриманими результатами ТМЧ. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагностовані за допомогою культурального дослідження на рідке середовище та молекулярно-генетичними методами.

У випадку, коли РТБ з МБТ(+) або МБТ(-) має підтверджений контакт із хворим зі встановленим діагнозом МР ТБ (високий рівень ризику МР ТБ), такий випадок реєструється до 2 категорії (з метою реєстрації нового випадку захворювання) та одразу ж закривається з результатом лікування «невдача лікування, перевод до 4 кат.». Потім проводиться реєстрація випадку за кат 4, і до моменту отримання ТМЧ МБТ (на рідке середовище або результатів щодо стійкості до рифампіцину, отриманих за допомогою молекулярно-генетичного тесту) лікується за режимом 4 кат. згідно з ТМЧ джерела (максимум 1-1,5 міс.).

Примітка: Згідно з рекомендаціями ВООЗ, на тимчасовий стандартизований режим лікування за 4 кат. (МР ТБ) переводяться лише хворі з високим ризиком МР ТБ, які мають результат «Риф+» за даними молекулярно-генетичних методів. Тому вони мають бути обов’язково обстежені за допомогою такого методу діагностики.

У разі встановлення клініко-рентгенологічної «невдачі лікування» за 2 кат. (тобто, у раніше лікованого хворого з непідтвердженим останнім випадком туберкульозу) стандартизований режим лікування за 4 кат. (МР ТБ) не призначається. У такому разі вживаються усі можливі заходи для виключення іншої етіології поточного захворювання, отримання діагностичного матеріалу (ендо-, торако/плевро-скопічні, хірургічні методи, біопсія тощо) для поглибленого мікробіологічного дослідження, або виключаються інші можливі причини невдачі (неадекватність добових доз, порушення призначеного режиму лікування, недотримання ДОТ тощо). Виключенням з цього алгоритму можуть бути хворі на ТБ/ВІЛ ко-інфекцію з невдачею лікування 1 курсу та тільки за відповідальним рішенням обласної ЦЛКК-ХР ТБ.

До 3-ї категорії належать хворі з новими випадками (ВДТБ) без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ–), яких не віднесено до 1 категорії.

У випадку, коли ВДТБ за МБТ має підтверджений тісний контакт з хворим зі встановленим діагнозом МР ТБ (високий рівень ризику МР ТБ), такий хворий має бути негайно обстежений за допомогою молекулярно-генетичних методів дослідження. У разі позитивного результату дослідження без виявлення стійкості до рифампіцину такий хворий лікується в рамках 1 категорії з обов’язковою корекцією лікування у разі отримання даних щодо наявності хіміорезистентних форм ТБ після отримання даних ТМЧ МБТ. У разі отримання результату «Риф+» такий хворий за рішенням ЦЛКК ХР ТБ має бути переведений на лікування за стандартною схемою 4 категорії з корекцією лікування після отримання даних ТМЧ на рідкому або щільному середовищі.

До 4-ї категорії належать хворі на МР ТБ, РР ТБ, Риф ТБ та хворі з підтвердженими випадками хіміорезистентного ТБ, які згідно з профілем резистентності потребують лікування тривалістю понад 12 міс.

Не реєструються до 4 категорії випадки МР ТБ, коли результат ТМЧ отриманий після смерті хворого. Такі випадки закриваються в межах категорії, в якій хворий отримував лікування (1, 2 чи 3 категорії) з результатом «помер».

У зв’язку з включенням до 4 категорії різних категорій хворих, що будуть отримувати різні індивідуалізовані режими хіміотерапії (згідно з ТМЧ МБТ) або тільки паліативне лікування, з метою забезпечення коректності та прозорості розрахунків потреби у ПТП 2 ряду, а також епідпоказників щодо поширення зазначених форм ТБ, 4 категорію розділено на підкатегорії, у т.ч.:

- випадки МР ТБ, що підтверджені ТМЧ;

• випадки ризику МР ТБ, які за рішенням ЦЛКК ХР ТБ зареєстровані до 4 категорії: хворі, що мали підтверджений контакт з хворим на МР ТБ (у тому числі ті, в яких відсутній ріст культури); ВІЛ-інфіковані хворі, що мали невдачу лікування 1 курсу (у тому числі ті, в яких відсутній ріст культури)

• випадки ТБ із розширеною резистентністю МБТ до ПТП за результатами ТМЧ МБТ (РР ТБ);

• випадки ХР ТБ (випадки полірезистентності до ізоніазиду), які згідно з профілем резистентності потребують лікування тривалістю більше 12 міс;

• випадки рифампіцин-резистентого туберкульозу (Риф ТБ), підтвердженого за допомогою молекулярно-генетичних або бактеріологічних методів;

• випадки хіміорезистентого туберкульозу для хворих, яким призначення протитуберкульозного лікування не рекомендоване (тяжкі побічні реакції, тяжка супутня патологія, призначене паліативне лікування, доведена неприхильність тощо).

У разі Риф позитивного тесту, отриманого за допомогою молекулярно-генетичних методів при відсутності росту культури або при моно-полі-резистентності до будь-яких препаратів І ряду, пацієнт залишається у 4 категорії.

У разі зміни в процесі лікування підкатегорій з різних причин (зміна профілю резистентності за ТМЧ МБТ, переведення на паліативне лікування або навпаки, основний діагноз не змінюється, але зазнає змін його визначення: після запису нової підкатегорії лікування у дужках вписується дата її зміни. Якщо підкатегорія не змінюється, дата у дужках не ставиться.

Примітка: Хворі, які до виходу чинного УКПМД спостерігалися у 4 категорії як ХТБ, підлягають перереєстрації за результатами проведеної ревізії та обстеження з дотриманням наступного Алгоритму:

- перереєстрація до 5.1 кат. (для спостереження) – за відсутності бактеріовиділення та стабільної рентгенкартини (продуктивні вогнища, циротичні зміни, стабільні порожнини розпаду, стабільні туберкуломи) протягом останніх 2-х обстежень з інтервалом не менше 1 міс.;

- перереєстрація до 2 кат. (для лікування) – хворі з бактеріовиділенням з чутливим та хіміорезистентним ТБ, який вимагає схемного лікування тривалістю не більше 12 міс. (Розділ 4.5.10.), якщо вони не мають інших показань до паліативного лікування. У разі відмови від лікування або порушення його режиму, такі хворі залучаються до лікування за рішенням суду у встановленому законодавством порядку.

- перереєстрація до 4 кат. – хворі з хіміорезистетним ТБ, який передбачає схемне лікування тривалістю понад 12 міс. У разі відмови від лікування або порушення його режиму такі хворі (за рішенням ЦЛКК ХР ТБ) залучаються до лікування за рішенням суду;

До категорії 5.1 (дорослі) – відносяться особи з малими та великими залишковими змінами після вилікування ТБ (МЗЗТБ та ВЗЗТБ) різної локалізації (час спостереження у фтизіатра не більше трьох років). Протирецидивне лікування проводиться протягом 2-х років тільки перехворілим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ або у яких ВІЛ-інфекція виявлена після вилікування ТБ.

До категорії 5.2 (дорослі) – відносяться контактні особи з хворими на ТБ, які виділяють МБТ, а також із хворими на ТБ тваринами. ХП ТБ здійснюється при вперше встановленому контакті, за виключенням контактних з хворими на МР ТБ.

Примітка: Категорія 5, група 5.3 «Дорослі особи з туберкульозними змінами в легенях та інших органах із невизначеною активністю процесу» ліквідується. Цим наказом скасовується розділ 2.3 та додаток 3 наказу МОЗ України від 09.06.2006 року № 385. Ці хворі спостерігаються у динаміці у 5.1 кат. або зараховуються у 3 кат. для лікування повним курсом.

Для дітей

Категорія 5.1. Залишкові зміни після вилікування ТБ (ЗЗТБ):

Група 5.1 (А). Вперше виявлені особи із залишковими змінами після вилікування ТБ різної локалізації;

Група 5.1 (Б). Особи, переведені після закінчення основного кусу лікування з 1, 2, 3, 4, 5.1(А) категорій.

Категорія 5.2 Контактні з хворими на активний ТБ та хворими на ТБ тваринами:

Група 5.2 (А). Діти та підлітки, які перебувають у побутовому (сімейному квартирному та іншому) контакті із хворим на ТБ та які виділяють МБТ, а також бактеріовиділювачами, виявленими у дитячих та підліткових закладах. Діти, які мешкають на території протитуберкульозних закладів;

Група 5.2 (Б). Діти, контактні з хворими на активний ТБ без бактеріовиділення. Діти із сімей тваринників, які працюють у неблагополучних щодо ТБ господарствах або мають тварин, хворих на ТБ.

Категорія 5.3 Діти і підлітки, в яких необхідно уточнити етіологію чутливості до туберкуліну (післявакцинальна або інфекційна алергія), характер змін у легенях та інших органах (з метою диференціальної діагностики):

Діти з туберкульозними змінами невизначеної активності.

Категорія 5.4. Діти групи ризику захворювання на ТБ з ЛТІ, ускладненнями щеплення БЦЖ, ВІЛ-інфіковані та з перинатальним контактом щодо ВІЛ-інфекції:

Група 5.4 (А). Діти та підлітки у ранньому періоді первинної туберкульозної інфекції (віраж туберкулінових реакцій за пробою Манту /позитивна реакція на пробу з АТР у разі її застосування);

Група 5.4 (Б). Діти та підлітки, інфіковані МБТ: з гіперергічною чутливістю до туберкуліну та з наростанням туберкулінової чутливості на 6 мм та більше за пробою Манту (гіперергічною реакцією на пробу з АТР), із хронічними соматичними захворюваннями;

Група 5.4 (В). Діти раннього віку/немовлята, які не були щеплені БЦЖ у період новонародженості, діти з ускладненнями щеплення БЦЖ;

Група 5.4 (Г). Діти з перинатальним контактом щодо ВІЛ-інфекції (ті, які знаходяться на моніторингу – до зняття (встановлення) діагнозу ВІЛ-інфекції);

Група 5.4 (Д). ВІЛ-інфіковані діти.

4.4.4. Реєстраційні групи хворих на мультирезистентний туберкульоз (туберкульоз із розширеною резистентністю) (4 кат.) згідно з анамнезом попереднього лікування або результатами когортного аналізу попереднього лікування

Новий випадок. Пацієнти, які ніколи не отримували протитуберкульозне лікування або лікувалися менше ніж 1 місяць. Ця група включає пацієнтів, у яких за результатами ТМЧ із зразка мокротиння, узятого на початку лікування (0-30 днів) за 1 клінічною кат., визначили мультирезистентність МБТ, і ці хворі перереєстровані в 4 кат.

Рецидив. Пацієнти, в яких визначають активацію туберкульозного процесу, які раніше хворіли на ТБ, завершили КХТ та вважалися вилікуваними. В них діагностовано МР ТБ за результатами ТМЧ від початку лікування (0-30 днів) за 2 кат., і ці хворі перереєстровані в 4 кат.

Лікування після перерви. Пацієнти, які повернулись до лікування після перерви протягом 2-х та більше місяців та в яких вперше діагностовано МР ТБ за результатами ТМЧ від початку лікування за 2 кат., і ці хворі перереєстровані в 4 кат.

Лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії. Пацієнти, в яких вперше діагностовано МР ТБ з мокротиння, яке збиралося при моніторингу лікування за 1 чи 3 кат. при збереженій чутливості (відсутності бактеріовиділення) на початку лікування, і ці хворі перереєстровані в 4 кат.

Лікування після невдачі повторного курсу лікування. Пацієнти, в яких вперше діагностовано МР ТБ з мокротиння, яке збиралося при моніторингу лікування за 2 кат. при збереженій чутливості (відсутності бактеріовиділення) на початку лікування, і ці хворі перереєстровані в 4 кат.

Переведений. Пацієнти 4 кат., які були переведені з іншої адміністративної категорії для продовження лікування випадку МР ТБ. Їх результати варто направити до місця їх попереднього лікування (у тому числі передати через електронний реєстр хворих на туберкульоз) для внесення їх в когорту, де вони розпочали лікування за 4 (МР ТБ/РР ТБ) клінічною кат. Цих пацієнтів не включають до квартальних звітів когортного аналізу.

Інші. Пацієнти з підтвердженими випадками МР ТБ/РР ТБ, які не відповідають критеріям наведених вище дефініцій. Ця група включає пацієнтів 4 кат., у т.ч. хронічних хворих на ТБ, які раніше без ефекту і/або з перервами лікувалися ПТП I та II ряду, у т.ч. епізодично та поза стандартними схемами.

4.4.5.Формулювання діагнозу при віднесенні хворих до 4 категорії

При віднесенні хворих до 4 кат. формулювати діагноз необхідно у такій послідовності:

– причина віднесення до 4 кат.: МР ТБ, РР ТБ Риф ТБ, ПР ТБ, РМР ТБ легень/позалегеневий;

– дата (у дужках) віднесення до 4 категорії (реєстрація нового випадку 4 категорії тільки після проведення ЦЛКК ХРТБ за датою проведення засідання);

Примітка: якщо у хворого встановлена невдача лікування за 4 категорією чи перерване лікування, але (у виключних випадках(!)) за рішенням ЦЛКК-ХРТБ прийняте рішення розпочати новий повторний курс лікування за 4 категорією, встановлюється нова дата (у дужках) віднесення до 4 категорії (з моменту початку нового курсу) та відповідна когорта лікування.

– локалізація ураження, клінічна форма;

– деструкція;

– метод підтвердження діагнозу: МБТ+ М+ К+, Резист I, Резист II (резистентність МБТ до ПТП I та II ряду), Гіст 0, Гіст + або Гіст –;

– в діагнозі вказується в обов'язковому порядку результат молекулярно-генетичного дослідження (МГ): МГ (+) або МГ (-) або МГ (0); якщо МГ (+), то вказується Риф (+) або Риф (-).

Наприкдад: МБТ+ М+, МГ+ Ріф +, К+, Резист I, Резист II (резистентність МБТ до ПТП I та II ряду) Гіст 0, Гіст + або Гіст –;

– у дужках реєстраційний випадок згідно з анамнезом попереднього лікування або результатів когортного аналізу попереднього лікування та визначення випадку відповідно до попереднього протитуберкульозного лікування препаратами I або II ряду (наприклад: (НЛ-1, I ряд);

У разі зміни в процесі лікування підкатегорії з різних причин (зміна профілю резистентності за ТМЧ МБТ, переведення на паліативне лікування або навпаки) основний діагноз не змінюється (МР ТБ), але змінюється його визначення (після запису нової підкатегорії лікування у дужках вписується дата її зміни). Якщо підкатегорія не змінюється, дата у дужках не ставиться.

– когорта (номер когорти та в дужках рік) встановлюється по даті віднесення до (відповідної підкатегорії) 4 категорії (дата після визначення випадку).

1.2.2 Анатомічна локалізація захворювання (див. п. 1.1.2.)
Клінічні форми туберкульозу

А15	туберкульоз **органів дихання**, який **підтверджено** бактеріологічно чи гістологічно, та включає туберкульоз легень, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, гортані, трахеї, бронхів, плеври, носа, порожнини рота, глотки.
А 15.0-3.1	фіброзно-кавернозний туберкульоз легень
А 15.0-3.2	вогнищевий туберкульоз легень
А 15.0-3.3	інфільтративний туберкульоз легень
А 15.0-3.4	туберкульома легень
А 15.0-3.5	циротичний туберкульоз легень
А 15.0-3.6	казеозна пневмонія
А15.4	туберкульоз внутрішньо грудних лімфатичних вузлів
А 15.5.	туберкульоз бронхів
А15.7	Первинний туберкульозний комплекс
А16	туберкульоз **органів дихання**, який **не підтверджено** бактеріологічно чи гістологічно, та включає туберкульоз легень, внутрішньо грудних лімфатичних вузлів, гортані, трахеї, бронхів, плеври, носа, порожнини рота, глотки.
А 16.0-2.1	фіброзно-кавернозний туберкульоз легень
А 16.0-2.2	вогнищевий туберкульоз легень
А 16.0-2.3	інфільтративний туберкульоз легень
А 16.0-2.4	туберкульома легень
А 16.0-2.5	циротичний туберкульоз легень
А 16.0-2.6	казеозна пневмонія
А16.3.	туберкульоз внутрішньо грудних лімфатичних вузлів
А 16.4.	туберкульоз бронхів
А 16.5	туберкульозний плеврит
А16.7	Первинний туберкульозний комплекс
А17	**туберкульоз нервової системи:**
А17.0	туберкульозний менінгіт
А17.1	туберкульоз мозку
А17.8	туберкульоз нервової системи інших локалізацій, туберкульозна енцефалопатія
А 17.9	туберкульоз нервової системи не уточнений
А18	**Туберкульоз інших органів**
А18.0	туберкульоз кісток та суглобів
А18.1	туберкульоз сечостатевих органів
А18. 2	туберкульозна периферична лімфаденопатія, туберкульозний аденіт
А18.3	туберкульоз кишок,очеревини та брижових лімфовузлів
А18.4	туберкульоз шкіри і підшкірної клітковини
А18.5	туберкульоз ока
А18.6	туберкульоз вуха
А18.7	туберкульоз надниркових залоз
А18.8	туберкульоз інших уточнених органів і систем
А18.9	туберкульоз невстановленої локалізації , туберкульозна інтоксикація
А19	міліарний туберкульоз:
А19.0-частина I	гострий міліарний туберкульоз однієї уточненої локалізації (легень)

A19.0 – частина II	це гострий міліарний туберкульоз інших органів
A19.1	міліарний туберкульоз множинної локалізації (генералізований)
A19.2	гострий міліарний туберкульоз не уточненої локалізації
A19.8	дисемінований туберкульоз легень (підгострий та хронічний)
A19.9	дисемінований туберкульоз не уточненої локалізації..
J65	туберкульоз легень, поєднаний з професійними пиловими захворюваннями легень (коніотуберкульоз)
B20.0.	Хвороба, зумовлена ВІЛ-інфекцією з проявами мікобактеріальної інфекції (туберкульоз)
B 90.0 – B 90.9	Наслідки туберкульозу кодуються рубрикою

Примітка. До **туберкульозу органів дихання**, **або туберкульозу дихальної** чи **респіраторної системи**, відносять ТБ: носа, приносових пазух, гортані, трахеї, бронхів, легень, грудної порожнини (плеври, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів).

1.2.3. Результати бактеріологічного дослідження, включаючи ТМЧ МБТ (див. п. 1.1.3.)

1.2.4 Результати морфологічного дослідження (див. п. 1.1.2.)

1.2.5. Клінічна та диспансерна категорія обліку хворого (див. п. 1.1.4*)*

1.2.6. Когорта

1.2.7. ВІЛ-статус хворого (див. п. 1.1.5).

1.2.8. Ускладнення туберкульозу

Ускладнення туберкульозу легень: кровохаркання, легенева кровотеча, спонтанний пневмоторакс, легенева недостатність, хронічне легеневе серце, ателектаз, амілоїдоз тощо.

Ускладнення позалегеневого туберкульозу: стеноз бронха, емпієма плеври, нориця (бронхіальна, торакальна), ниркова (наднирникова) недостатність, безпліддя, спайка, анкілоз, амілоїдоз тощо.

1.2.9. Наслідки туберкульозу (B90) (див. п. 1.1.4*)*

Настанова: діагностика і лікування

5. Діагностика

5.1. Діагностика латентного туберкульозу

5.1.1. Клінічний вступ

У пацієнтів без симптомів дія ТБ та можливе інфікування МБТ виявляється за допомогою позитивного шкірного тесту або, останнім часом, позитивного результату імунологічного тесту крові (гамма-інтерферон-тесту). Осіб із сильно вираженим позитивним шкірним тестом вважають інфікованими ТБ. Для цих людей, які вважаються інфікованими, вірогідність розвитку клінічного захворювання впродовж їхнього життя становить 10-15%. Якщо розвивається супутнє захворювання, яке ослаблює імунну систему (див. розділ 10.2), то ризик підвищується. У більшості інфікованих осіб бактерії, які вони вдихнули, загинуть, а в якості маркера залишиться тільки позитивний шкірний тест. Приблизно у половини інфікованих МБТ клінічне захворювання розвинеться у перші п’ять років після інфікування. У випадках, де між інфікуванням і розвитком захворювання проходить тривалий період, вважається, що сплячі бацили залишаються у легенях або в інших органах та тканинах, які за сприятливих для організму обставин можуть «регенеруватися».

Донедавна для отримання доказу контакту з джерелом інфекції МБТ була доступна тільки проба Манту. Перевага туберкулінового тесту полягала в його дешевизні та відносній простоті проведення, але для нього були характерними низка проблем. Результати тесту необхідно тлумачити у певні строки, і пацієнти, які у визначені терміни не відвідують лікаря, не матимуть результату взагалі або матимуть, можливо, неточний. Хибні позитивні результати можуть мати місце через сенсибілізуючий ефект на імунну систему або вакцинації БЦЖ, або опортуністичних мікобактерій, які присутні у навколишньому середовищі. Хибні негативні результати можуть виникати через будь-який чинник, який знижує імунітет, особливо через коінфікування ВІЛ, або прийом певних препаратів, наприклад, цитотоксичних або імунодепресивних. Тяжкі та поширені форми ТБ (легеневий або міліарний) також можуть тимчасово знижувати імунітет і призводити до парадоксально негативних результатів проби Манту. Нещодавно були розроблені вибіркові імунологічні тести (ГІТ) за допомогою туберкульозних антигенів «ранній секреторний антиген-мішень 6» (ESAT-6), «протеїн фільтрату культури 10» (CFP-10) та tb7.7, які не присутні у БЦЖ і виявляються тільки у декількох видах мікобактерій середовища. Вони проводяться на клітинах або на клітинних продуктах, отриманих шляхом проведення аналізів цільної крові. Ці тести повинні забезпечувати більшу конкретність шляхом вилучення хибних позитивних результатів, а також кращу кореляцію з латентною інфекцією або сплячими МБТ.

5.1.2 Методологічний вступ

Оскільки зараз з’явилися додаткові докази щодо застосування ГІТ, то часткове оновлення Клінічної настанови 33 було спрямовано на внесення рекомендацій щодо застосування ГІТ для діагностики латентного ТБ.

Наразі у Великій Британії комерційно доступні три імунологічні гамма-інтерферон-тести: QuantiFERON-TB Gold, QuantiFERON-TB Gold In tube та T-SPOT.*TB*. QuantiFERON-TB Gold визначає вивільнення гамма-інтерферону у цільній крові як реакцію на стимулювання антигенами ESAT-6 і CFP-10, які відсутні у штамах БЦЖ і у переважної більшості нетуберкульозних мікобактерій. Варіант In tube («у пробірці») вимірює ESAT-6, CFP-10 та tb7.7 У тесті T-SPOT.*TB* окремі активовані Т-лімфоцити, специфічні до ESAT-6 і CFP-10, які рахуються шляхом застосування імуноферментного спот-аналізу (ELISPOT).

Щоб сформувати відповідні рекомендації, оглядові запитання були побудовані по наступних групах населення: дорослі, молодь і діти з країн з високим рівнем захворюваності, дорослі, молодь і діти, які контактували з особами з активною формою ТБ та особи з ослабленим імунітетом. Діти розглядалися як окрема група населення, тому що їхня імунна система менш розвинена, ніж у дорослих, а механізм дії тестів ґрунтується на повністю розвиненій імунній системі.

Основними клінічними запитаннями, що розглядалися, були наступні:

1. Яка стратегія діагностики є найточнішою для діагностики латентного ТБ у дорослих, молоді та дітей, які нещодавно прибули з країн з високим рівнем захворюваності?

2. Яка стратегія діагностики є найточнішою для діагностики латентного ТБ у дітей?

3. Яка стратегія діагностики є найточнішою для діагностики латентного ТБ у дорослих, молоді та дітей (діти вважаються окремою групою), які мали близькі контакти з хворими на активну форму ТБ?

4. Яка стратегія діагностики є найточнішою для діагностики латентного ТБ у пацієнтів з ослабленим імунітетом?

5. Яка результативність скринінгу за допомогою ГІТ для медичних працівників?

Протокол огляду наведений у Додатку В.

Використовувалася стратегія пошуку, спрямована на визначення доречних досліджень для всіх оглядових запитань. Проводився пошук у наступних базах даних: Кокранівській базі даних систематичних оглядів (CDSR), Базі даних анотацій оглядів результатів (DARE), Базі даних оцінок медичних технологій (HTA), Medline, Embase, Cinahl, Базі даних економічних оцінок NHS (NHS EED). Крім того, здійснювався пошук у регістрах випробувань, таких як Центральний Кокранівський регістр контрольованих випробувань (CENTRAL), база даних UKCRN Portfolio, регістр поточних контрольованих випробувань, clinicaltrials.gov. Пошук також був проведений на веб-сайтах відповідних організацій, таких як Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і TB Alert. Фільтри по пошуку методологій або фільтри по даті публікації не використовувалися. Для повного огляду було визначено 5270 досліджень. Після відсіювання за анотаціями було відібрано 467 досліджень (n = 56, 70, 69 ,153 та 5 відповідно для запитань 1-5).

Дослідження виключалися, якщо вони:

- не порівнювали проби Манту з ГІТ;
- оцінювали ГІТ на основі сухого туберкуліну, очищеного від білків середовища;
- не зосереджувалися на латентному ТБ;
- зосереджувалися на лікуванні ТБ;
- зосереджувалися на некомерційних або власних ГІТ.

Докладні таблиці доказової бази з включених досліджень і перелік виключених досліджень із зазначенням причин виключення наведені у додатках О та J.

Із включеними дослідженнями були методологічні проблеми. Наприклад, активна форма ТБ не завжди виключалася (або шляхом дослідження, або про це не було повідомлено), мало місце повторне проведення проб Манту та ГІТ, поріг позитивних проб Манту змінювався, не було ясно, чи завжди застосування граничних точок ґрунтувалося на віці. Якщо ці проблеми виявлялися, вони використовувалися для пониження якості доказової бази у таблицях Робочої групи з розроблення, оцінки та експертизи клінічних настанов (GRADE).

Дослідження діагностичної точності вважаються високоякісними, якщо в них індексний тест (тести) порівнюється з визнаним, перевіреним еталонним стандартом. Тоді при порівнянні з еталонним тестом можна визначити міри точності, такі як чутливість і специфічність. Пробі Манту віддають перевагу в клінічній практиці вже декілька років, але вона – не ідеальний еталонний стандарт; наприклад, специфічність проби Манту погіршується вакцинацією БЦЖ. Це означає, що в цій групі можна побачити хибні позитивні результати, тому що проба Манту не здатна розрізнити осіб, які були інфіковані МБТ, та осіб, яким зроблено щеплення БЦЖ. Через такі питання щодо проби Манту як еталонного стандарту застосовуються інші міри результатів, такі як дискордантність, конкордантність і співвідношення шансів (далі - СШ). Цими показниками

вимірюється зв'язок між результатами тесту (тестів) та ризиком наявності латентного ТБ, але вони не надають жодної інформації про частоту хибних позитивних або хибних негативних результатів.

Крім того, методологія GRADE не повністю опрацьована для діагностичних досліджень. Модифікована форма GRADE використовувалася для оцінювання якості знайденої доказової бази. У стандартних профілях GRADE для заходів втручання використовуються наступні критерії оцінки якості доказової бази: обмеження, неузгодженість, неточність і опосередкованість. У цьому огляді застосовуються такі самі критерії. Крім того, додані виноски, де визначаються критерії та пояснюється, що ці критерії означають у контексті, в якому проводився аналіз досліджень. Неточність було неможливо виміряти, тому це позначено у таблицях як «невимірне». Це обумовлено тим, що ще не розроблені вказівки щодо вирішення питання порогів неточності для визначених мір впливу. Ці міри впливу неналежно описують результативність діагностичних засобів. Тому ГРН не мала задачу узгодити заздалегідь визначений поріг неточності. Для запитань щодо дітей та відстеження контактів можна було об’єднати коефіцієнт СШ та провести мета-аналіз. Коефіцієнт співвідношення шансів (КСШ)– це міра впливу, яка відображає ефективність тесту й надає підхід до оцінювання тестів за відсутності еталонного тесту. СШ – це функція чутливості та специфічності тесту, яка зростає при збільшенні однієї чи обох цих мір. Статистично СШ = [чутливість/(1 - специфічність)]/[(1 - чутливість)/специфічність].

Електронні таблиці, використані для розрахунку та визначення категорій ризиків за рівнем дії активного ТБ, наведені у додатках P та Q.

Головна мета даного оновлення настанови полягала в огляді діагностики латентного ТБ за допомогою тестів, щодо котрих немає ідеального еталонного стандарту для порівняння. Однією з важливих задач було визначити відповідні ефективні заходи для оцінювання діагностичної корисності цих тестів. Для розв’язання цієї задачі були застосовані різні підходи.

У деяких працях вимірювалися дискордантність і конкордантність між ГІТ і пробами Манту. У небагатьох перспективних дослідженнях визначалися учасники, в яких або розвивалася активна форма ТБ після позитивного результату тесту, або які залишалися здоровими після негативного результату тесту. Ці дослідження спрямовані на визначення позитивної та негативної прогностичної значущості. Для діагностики латентного ТБ такий підхід надав би найбільш точний прогноз, дозволивши спрогнозувати тих, у кого розвинеться активна форма ТБ, і тих, у кого її не буде.

В інших дослідженнях вимірювалися шанси на позитивний результат тесту, пов'язаний з поступовим впливом активної форми ТБ. У цих випадках можна було розрахувати репрезентативний показник впливу – КСШ, якщо б були чітко встановлені значення позитивних результатів тестів учасників дослідження і якщо був би визначений ступінь впливу на цих учасників. Головний недолік цього репрезентативного показника полягає в тому, що він не дозволяє визначити, чим саме обумовлена хороша результативність тесту порівняно з іншими тестами – кращою чутливістю, кращою специфічністю або ж обома цими факторами. Тому неможливо визначити відносну кількість хибних позитивних і хибних негативних результатів конкретного тесту.

5.1.3 Частково оновлений вступ щодо економіки медичної допомоги

У наступних розділах окреслені оновлені моделі для двох груп населення, визначених у сфері охоплення: дорослих контактів (у тому числі медичних працівників), і скринінгу осіб із країн з високим рівнем поширеності. Проте, через відсутність доказової бази не проводився аналіз економічної ефективності для всіх груп дітей та молоді. Через брак інформації не проводився новий окремий аналіз для скринінгу нових працівників NHS і населення з ослабленим імунітетом. Що стосується дітей, то майже повністю відсутня інформаця про чутливість і специфічність та дані про якість життя, що означало неможливість проведення корисного аналізу. Для інших двох груп дорослих результати інших двох раундів аналізу будуть екстрапольовані до цих ситуацій.

Пошук досліджень з економічної ефективності виявив п’ять доречних робіт, у яких вивчається застосування ГІТ для скринінгу осіб з країн із високим рівнем поширеності ТБ, у котрих підозрюється ЛТІ, та одну доречну роботу, в якій вивчається застосування ГІТ для обстеження дорослих контактів та контактів-медичних працівників із підозрою на ЛТІ. Ці роботи розглядалися за допомогою контрольних переліків щодо якості з метою оцінки їхньої застосовності та обмежень. Повний контрольний перелік наведений у розділі 6 Додатку L. Жодна з цих робіт не вважалася застосовною до проблеми прийняття рішення або тому, що ці дослідження проводилися не у Великій Британії, або тому, що у них не враховувалася якість життя. Разом з тим, дослідження економічної ефективності були використані для вивчення підходів до стратегій моделювання та обґрунтування структури моделі.

Модель прийняття рішень, основана на попередній настанові, використовувалася для порівняння очікуваної економічної ефективності чотирьох стратегій тестування латентної інфекції в обох дорослих групах (старше 18 років), описаних вище. Порівнювалися наступні стратегії:

- проба Манту;
- ГІТ;
- проба Манту з наступним ГІТ;
- без тестів.

У цій моделі лікування проводиться за чинними правилами, з відповідною терапією для тих, у кого діагностовано активний та латентний ТБ. В аналізі не порівнювалися різні типи шкірних тестів або ГІТ, тому що це виходило за межі сфери охоплення цієї настанови.

Головні сфери, які були оновлені - точність тестів і відповідні витрати. Усі витрати коригувалися з урахуванням поточних цін і перевірялися ГРН. Точність тестів установлювалася на основі опублікованих оглядів, у яких розраховувалася чутливість і специфічність, знов таки після перевірки ГРН.

Припущення, зроблені у початковій настанові, залишилися актуальними, якщо іншого не зазначено. Всюди, де можливо, вхідні параметри та припущення основувалися на емпіричних доказах, але деякі ключові параметри оцінювалися економістом у галузі охорони здоров’я та ГРН. У моделі враховується кількість років життя, скоригованих на якість (РЖСЯ), втрачених через інфекцію, негативні події та розвиток ТБ. Тому заходи втручання з найменшою втратою РЖСЯ є найбільш результативними. У всьому аналізі коефіцієнти ефективності додаткових витрат (КЕДВ) порівнюватимуться з загальним базовим рівнем (зазвичай це відсутність тестів), а також розраховуватимуться чисті грошові вигоди. Чиста грошова вигода – це кількісна оцінка того, який варіант лікування забезпечує найбільшу користь для здоров’я за даного порогу. У цьому аналізі застосовувався поріг 20000 ф.ст. на 1 отриманий РЖСЯ. Розглядався імовірнісний аналіз чутливості, але деякі з оцінок середніх значень змінних були припущеннями, тому було вирішено провести, як більш інформативний спосіб, серію однофакторних аналізів чутливості, а не імовірнісного аналізу чутливості.

Для кожної групи населення були вказані відомості про джерело нових даних про точність тестів, а також результатів за базовим варіантом і аналізу чутливості.

5.1.4 Діагностика латентного туберкульозу в осіб, які нещодавно прибули з країн із високим рівнем поширеності туберкульозу

Основне клінічне запитання: Яка діагностична стратегія є найбільш точною для діагностики латентного ТБ у дорослих та дітей, які нещодавно прибули з країн із високим рівнем поширеності ТБ?

Огляд доказової бази

З десяти включених досліджень:

- три були проведені у Німеччині (Diel et al. 2006; Diel et al. 2008; анонім.);
- два – у Нідерландах (Franken et al. 2007; Kik et al. 2009);
- два – у США (Brodie et al. 2008; Porsa et al. 2006);
- одне – в Італії (Carvalho et al. 2007);
- одне – у Норвегії (Winje et al. 2008);
- одне – у Швейцарії (Janssens et al. 2008).

У всіх дослідженнях розглядалися учасники з країн із високим рівнем поширеності ТБ з таких регіонів, як Африка на південь від Сахари, Центральна і Південна Америка, Східна Європа й Азія.

Використовувалися наступні основні міри впливу:

- конкордантність і дискордантність між тестами;
- узгодженість між тестами, виміряна значеннями каппа;
- співвідношення шансів (СШ);
- коефіцієнт співвідношення шансів (КСШ). У цій Настанові КСШ математично визначено як (шанси на позитивний ГІТ у районі високого ризику, поділені на шанси на позитивний тест у районі низького ризику) поділене на (шанси на позитивну пробу Манту у районі високого ризику, поділені на шанси на позитивну пробу Манту у районі низького ризику).

Табл. 5. Діагностика латентної інфекції туберкульозу у людей іноземного походження та у людей, які прибули з країн із високим рівнем поширеності туберкульозу

Дослідження[1]	Група населення (за поширеністю, місцем народження або расовою групою)	СШ (проба Манту ≥ 5 мм)	СШ (проба Манту ≥ 10мм)	СШ (проба Манту≥ 15 мм)	СШ (ГІТ)	КСШ	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	Якість
Janssens et al. (2008)	< 50 на 100000	1	1	–	1	–	Так	Так	Ні	-	Ні	Низька
	50–99 на 100000	2,58 (1,26 - 5,27)	2,22 (1,15 - 4,27)	–	2,17 (1,13 - 4,15)	0,98						
	> 100 на 100000	3,67 (1,40 - 9,60)	3,84 (1,61 - 9,20)	–	2,62 (1,18 - 5,82)	0,68						
Diel et al. (2008)	Німеччина	1	1	–	1	–	Так	Ні	Ні	-	Ні	Низька
	Не Німеччина	5,81 (3,6 - 9,1)	5,2 (3,2 - 8,4)	–	2,28 (1,3 - 3,9)	0,438						
Nienhaus et al. (2008)	Німеччина (< 6 на 100000)	–	1	–	1	–	Ні	Ні	Ні	-	Ні	Низька
	Не Німеччина (> 20 на 100000)	–	4,6 (3,21 - 6,53)	–	2,6 (1,71 - 4,09)	0,565						
Diel R et al. (2006)	Німеччина (< 6 на 100000)	1	1	–	1	–	Так	Ні	Ні	-	Ні	Низька
	Не Німеччина (> 20 на 100000)	5,4 (2,7 - 10,6)	7,3 (3,7 - 14,3)	–	4,7 (2,1 - 10,5)	0,644						
Porsa et al. (2006)	США (< 10 на 100000)	–	1	–	1	–	Так	Ні	Ні	-	Ні	Низька
	Не США (25–300 на 100000)	–	20,20 (4,21 - 79,02)	–	2,86 (0,67 - 12,15)	0,141						
Дослідження[1]	**Група населення (за поширеністю, місцем народження або расовою групою)**	**СШ (ДІ 95%) проба Манту ≥ 5 мм**	**СШ (ДІ 95%) проба Манту ≥ 10 мм**	**СШ (ДІ 95%) проба Манту ≥ 15 мм**	**СШ (ДІ 95%) ГІТ**	**КСШ**	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	**Якість**
Kik et al. (2009)	Азія		1		1		Так	Ні	Так	-	Ні	Низька
	Європа, Північна Америка		1,69 (0,44 to 6,45)		QFT = 0,48(0,17 to 1,36); TSPOT = 0,35(0,13 to 0,99)							
	Африка на південь від Сахари		6,00 (1,32 to 27,24)		QFT = 2,97 (1,40 to 6,27); TSPOT 2,40 (1,13 to 5,10)							
Winje et al. (2008)	Азія			1	1		Так	Ні	Так	-	Ні	Низька
	Європа			2,7 (1,5 to 4,9)	1,0 (0,6 to 1,6)							
	Африка			3,8 (2,4 to 5,8)	3,1 (2,2 to 4,2)	0,82						
Porsa et al. (2006)	Кавказ (білі)		1		1		Так	Ні	Ні	-	Ні	Низька
	Африка і Карибський регіон		4,97 (1,58 to 15,68)		5,57 (1,16 to 26,74)	1,12						

[1] Результатами були діагностична корисність і значення порогу для позитивного діагнозу латентного ТБ.

[2] СШ для позитивного тесту людей іноземного походження або людей з високоендемічних районів, скориговане на вакцинацію БЦЖ, вік, ґендер та час контакту.

Обмеженням була відсутність еталонного тесту, що означало, що міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість означає, що у різних дослідженнях застосовувалися різні типи проби Манту. Неточність означала невимірність.

QFT = ГІТ QuantiFERON-TB. TSPOT = ГІТ SPOT.TB.

Табл. 6. Ступінь конкордантності між пробами Манту та ГІТ і відповідний поріг для проби Манту

Дослідження	РАЗОМ						ВАКЦИНОВАНІ БЦЖ						НЕ ВАКЦИНОВАНІ БЦЖ						Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	**Якість**
	Затвердіння						Затвердіння						Затвердіння											
	5 мм		10 мм		15 мм		5 мм		10 мм		15 мм		5 мм		10 мм		15 мм							
	Конкордантність	Каппа	Конкордантність	Каппа	Конкордантність	Каппа	Конкордантність	Каппа	Конкордантність	Каппа	Конкордантність	Каппа	Конкордантність	Каппа	Конкордантність	Каппа	Конкордантність	Каппа						
Porsa et al. 2006	90 % (87–93 %)	0,25 (0, 1–0,41)	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	Так	Ні	Ні	-	Ні	Дуже низька
Franken et al. 2007	НД	НД	82%	0,1 9	92,30 %	0,24	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	Так	Ні	Ні	-	Ні	Дуже низька
Carvalh o et al. 2007	НД	НД	71%	0,3 7	НД	НД	НД	НД	0,28 (0, 10–0,77)а СШ	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	Так	Ні	Ні	-	Ні	Низька
Brodie et al. 2008	64% (54–74%)	0,33 (0,19–0,48)	НД	НД	НД	НД	56% (43– 68)	0,22 (0,06–0,37)	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД	Так	Ні	Так	-	Так	Дуже низька
Jansse ns et al. 2008	60, 70 %	0,24(0, 14–0,33)	63,6 0%	0,2 7(0,16 – 0,38)	63,90%	0,19(0,09–0,30)	НД	НД	НД	НД	НД	НД	78,40%	0,47(0,20–0,74)	76, 50 %	0,41(0,14–0,68)	78, 40 %	0,28(0,03–0,54)	Ні	Ні	Ні	-	Так	Низька
Nienha us et al. 2008	74, 80 %	0,2 6	84,2 0%	0,3 7	89, 80 %	0,33	НД	0,12	НД	0,28	НД	НД	НД	0,5	НД	0,54	НД	0,3	Ні	Ні	Ні	-	Так	Низька
Diel et al. 2006	НД	НД	НД	НД	НД	НД	38,9 0%	0,08	77, 10 %	0,35	НД	НД	89, 50 %	0,58	94, 10 %	0,68	НД	НД	Ні	Ні	Ні	-	Так	Низька
Winje et al. 2008	72 %	0,43 (0,37–0,49)	79%	0,51 (0,45–0,57)	78 %	0,39(0,32–0,47)	НД	НД	НД	0,45 (0,37–0,52)	НД	НД	НД	НД	НД	0,66 (0,56–0,77)	НД	НД	Так	Ні	Ні	-	Так	Низька
Diel et al. 2008	69, 20 %	0,2 76	НД	НД	НД	НД	44,2 0%	0,11 9	НД	НД	НД	НД	90,70%	0,616	НД	НД	НД	НД	Так	Ні	Ні	-	Так	Низька

Доказові твердження

Доказова база низької якості з чотирьох досліджень з 2646 учасниками показала, що мав місце більш високий рівень конкордантності та узгодженості між ГІТ і пробою Манту, коли обидва тести використовувалися у групах населення, не вакцинованих БЦЖ, ніж у групах, вакцинованих БЦЖ.

Доказова база низької якості з трьох досліджень з 2351 учасником показала, що вакцинація БЦЖ зменшувала як конкордантність, так і узгодженість між результатами ГІТ і проби Манту.

Доказова база низької якості з одного дослідження показала, що ГІТ із більшою вірогідністю виявляють перехід до активної форми ТБ, ніж проби Манту, за дворічний період. Позитивна прогностична значущість становила відповідно 14,6% та 2,3%.

Доказова база низької якості з одного дослідження, в ході якого було проведено відстеження контактів серед 339 іммігрантів у середньому протягом 1,83 року, показала, що ГІТ і проби Манту схожі у виявленні переходу до активної форми ТБ. Позитивна прогностична значущість становила 3,1% та 3,8% для порогів проби Манту 10 мм і 15 мм та 2,8% і 3,3% для тестів QFT та T-SPOT. Негативна прогностична значущість для порогів проби Манту 10 мм і 15 мм та тестів QFT і TSPOT становила відповідно 100%, 99,3%, 98% та 98,3%.

Доказова база дуже низької якості з 4 досліджень з 1636 учасниками показала дуже низькі рівні конкордантності між пробами Манту та ГІТ у групах населення, вакцинованих БЦЖ.

Економіка медичної допомоги – діагностика латентного туберкульозу у дорослих і дітей, які нещодавно прибули з країн із високим рівнем поширеності туберкульозу

Були визначені наступні опубліковані огляди точності тестів: Pai et al. (2008) та Diel et al. (2010). В обох активний ТБ використовувався як репрезентативний показник для обчислення чутливості та специфічності. Оскільки диференціації між ГІТ не було, то в якості оцінок точності використовувалися середні точки.

Аналіз базового варіанту представлений у табл. 7. Там використовувалася поширеність латентного ТБ у когортній групі 30%. Ці результати показують, що проби Манту/ГІТ та ГІТ асоціюються з КЕДВ на рівні трохи нижче 30000 ф.ст. на 1 РЖСЯ.

Ці оцінки знаходяться у діапазоні, який означає, що NICE необхідно провести додатковий розгляд різних вхідних параметрів перш ніж приймати рішення.

Стратегія	Витрати	Ефект (втрата РЖСЯ)	КЕДВ на 1 отриманий РЖСЯ порівняно з варіантом без тестів	Чиста грошова вигода (20000 ф.ст. на 1 РЖСЯ)
Pai et al. 2008				
Без тестів	£316	9,98686	-	-
Проба Манту/ГІТ	£403	9,99015	£26641	-£22
ГІТ	£452	9,99156	£29043	-£43
Проба Манту	£458	9,99107	Переважання	Переважання
Diel et al. 2010				
Без тестів	£316	9,98686	-	-
Проба Манту/ГІТ	£387	9,98925	Поширене переважання	Поширене переважання
ГІТ	£451	9,98994	£29211,57	-£43
Проба Манту	£442	9,99150	Поширене переважання	Поширене переважання

Було проведено ряд аналізів чутливості, результати яких подані у Додатку L. Поширеність латентного ТБ у цій групі та коефіцієнт перетворення латентного ТБ на активний ТБ представлені у табл. 8 і 9, тому що ГРН вважає їх двома з ключових параметрів у даній моделі. Чисті грошові результати при 20000 ф.ст. на 1 РЖСЯ подані у табл. 8.

Табл. 8. Чиста грошова вигода при 20000 ф.ст. на 1 отриманий рік життя, скоригований на якість, для різних рівнів поширеності та джерел точності тестів при скринінгу людей з країн із високими рівнями поширеності

Поширеність	Проба Манту/ГІТ	ГІТ	Проба Манту
Pai et al. 2008			
0,01	-34	-73	Переважання
0,05	-32	-69	Переважання
0,1	-30	-64	Переважання
0,15	-28	-58	Переважання
0,2	-26	-53	Переважання
0,25	-24	-48	Переважання
0,3	-22	-43	Переважання
Diel et al. 2010			
0,01	-34	-74	Переважання
0,05	-33	-69	Переважання
0,1	-31	-64	Переважання
0,15	-30	-60	Переважання
0,2	-27	-53	Переважання
0,25	Поширене переважання	-48	Поширене переважання
0,3	Поширене переважання	-43	Поширене переважання

Табл. 9. Чиста грошова вигода при 20000 ф.ст. на 1 отриманий рік життя, скоригований на якість, для різних коефіцієнтів перетворення та джерел точності тестів при скринінгу людей з країн із високими рівнями поширеності

Коефіцієнт перетворення латентного ТБ на активний	Проба Манту/ГІТ	ГІТ	Проба Манту
Pai і співав.2008			
0,01	-60	-97	Переважання
0,05	-9	-24	Переважання
0,1	55	66	Переважання
0,15	119	157	Переважання
0,2	183	247	Переважання
0,25	247	338	Переважання
0,3	311	428	Переважання
Diel і співав.2010			
0,01	Поширене переважання	-97	Поширене переважання
0,05	Поширене переважання	-15	Поширене переважання

0,1	Поширене переважання	67	Поширене переважання
0,15	Поширене переважання	149	Поширене переважання
0,2	Поширене переважання	231	Поширене переважання
0,25	Поширене переважання	334	Поширене переважання
0,3	Поширене переважання	416	Поширене переважання

Ці результати дають підставу вважати, що при підвищенні рівня поширеності ТБ та коефіцієнту перетворення тести (проба Манту/ГІТ і сам ГІТ) будуть економічно ефективними. ГІТ виглядає оптимальним варіантом, виходячи з економічної ефективності. Проте результати показують, що відносно незначні відмінності у поширеності або у коефіцієнті перетворення могли б призвести до того, що оптимальним варіантом стане проба Манту/ГІТ. Крім того, детерміністичний КЕДВ на 1 отриманий РЖСЯ для проби Манту/ГІТ показує, що цей варіант є економічно ефективним.

Від доказів до рекомендацій

Було порушено питання поширюваності цих досліджень на населення Великобританії, а також про те, як ці результати можна застосувати до британських умов. ГРН погодилася, що дослідження мають схожі умови та цифри поширеності з показниками Великобританії. ГРН зауважила, що ГІТ застосовується у певній британській практиці. Представлена доказова база мала низьку якість, але показала, як зроблене щеплення БЦЖ викривить результати проби Манту і не вплине на результати ГІТ. ГРН вирішила, що потрібна доказова база хорошої якості для прогнозування активного ТБ у майбутньому.

Від доказів до рекомендацій – економіка медичної допомоги (люди, які прибули з країн із високим рівнем поширеності туберкульозу)

Медико-економічний аналіз показав, що жоден із тестів не асоціюється з КЕДВ нижче 20000 ф.ст. на 1 отриманий РЖСЯ. Проте, ГРН вирішила, що середній коефіцієнт перетворення латентного ТБ на активний недооцінений і що справжнє його значення ближче до 16% за 15 років; докази з роботи Kik et al. (2010) дали підставу вважати, що еквівалентні коефіцієнти близькі до 3% за 2 роки. За таких високих оцінок найбільш економічно ефективним варіантом є сам лише ГІТ, після чого йде подвійна стратегія «проба Манту/ГІТ». Поріг скринінгу був знижений з 500/100 тис. до 40/100 тис., тому що, на думку ГРН, це є економічно ефективним і забезпечує найбільші вигоди для здоров'я. ГРН вирішила, що, хоча найбільш економічно ефективним варіантом є сам ГІТ, подвійна стратегія повинна залишатися альтернативою, тому що точкові оцінки характеризуються високою невизначеністю, тому що ця стратегія є менш дорогою стратегією, яка буде більш ефективною у районах з низькою захворюваності, й особливо тому, що досі є питання щодо проведення тестів і міжсуб'єктною варіабельністю.

5.1.5. Діагностика латентного туберкульозу у дітей

Основне клінічне запитання: Яка діагностична стратегія є найбільш точною для діагностики ЛТІ у дітей?

Огляд доказової бази

З 11 включених досліджень:

- чотири були проведені в Азії (Chun et al. 2008, Higuchi et al. 2007, Higuchi et al. 2009, Okada et al. 2008), три – у Європі (Brock et al. 2004, Hansted et al. 2009, Winje et al. 2008b), два – у Північній Америці (Lighter et al. 2009, Tsiouris et al. 2006), два – в Австралазії (Connell et al. 2006, Connell et al. 2008);
- вік дітей коливався від 0 до 19 років;
- класифікація дії в дослідженнях була різною (наприклад, близькість місця сну, тривалість дії, тип контакту).

У дослідженнях також розглядалися інші фактори, такі як вакцинація БЦЖ і країна народження.

Дія вимірювалася у декілька способів:

- тривалість контакту:

- годин на день;
- годин на тиждень;

- близькість місця сну:

- в одному чи іншому будинку;
- в одній чи іншій кімнаті.

- тип контакту:

- сім'я/близький;
- не сім'я;
- невідомий;
- школа;
- випадковий.

Використовувалися наступні міри впливу:

- конкордантність між тестами;
- узгодженість між тестами, виміряна значеннями каппа;
- фактори ризику для позитивного результату тесту;
- співвіношення шансів;

Ризик розвитку активного туберкульозу

Мета-аналіз результатів позитивного тесту, пов'язаних з класифікованою дією активної форми ТБ, проводився на основі шести досліджень (Brock et al. 2004; Chun et al. 2008; Hansted et al. 2009; Higuchi et al. 2009; Lighter et al. 2009; Okada et al. 2008).

Було визначено два подовжні дослідження (Higuchi et al. 2007; Higuchi et al. 2009), в яких учасники спостерігалися на предмет вивчення розвитку активного ТБ.

У п'яти дослідженнях (Anon ; Brock et al. 2004; Chun et al. 2008; Connell et al. 2006; Okada et al. 2008) розглядалася конкордантність між ГІТ і пробами Манту.

Доказові твердження

Доказова база середньої якості з шести досліджень з 935 дітьми віком 0-18 років показала, що позитивний ГІТ сильніше асоціюється зі збільшенням дії ТБ, ніж позитивна проба Манту (КСШ 2,86 [ДІ 95%, 1,56 – 5,23]).

Доказова база низької якості з двох досліджень, де спостерігалася 281 дитина віком 8-16 років з негативним результатом ГІТ, показала, що у жодної дитини не розвинулася активна форма ТБ за 888,5 людино-років. Кожну дитину спостерігали у середньому трохи більше 3 років. У всіх дітей була позитивна проба Манту, але 99% з них були щеплені БЦЖ. Дослідження проводилися на одній групі в Японії.

Доказова база середньої якості з двох досліджень з 110 дітьми показала, що має місце низький або середній рівень конкордантності між ГІТ і пробами Манту, але високий рівень конкордантності між двома комерційними ГІТ.

Доказова база низької якості з п’яти досліджень із 461 дитиною віком 0-18 років показала широку варіацію конкордантності між ГІТ та пробами Манту (значення каппа у діапазоні від 0,19 до 0,866). Ці дослідження проводилися у дуже різноманітних групах населення з різними показниками охоплення вакцинацією БЦЖ та широкими віковими діапазонами.

Від доказів до рекомендацій

Через недорозвиненість імунної системи для дітей характерна більша вірогідність розвитку активної та більш важкої форми захворювання, якщо в них є латентна інфекція. Цей ризик вище у дітей віком до 5 років. Це також могло б призводити до інвалідності або смерті залежно від розташування інфекції. ГРН зауважила, що представлена доказова база, де визначена негативна прогностична значущість тестів, має дуже низьку якість. Крім того, ГРН зазначила, що поширюваність цих досліджень може бути проблематичною, особливо стосовно програми вакцинації БЦЖ в Японії. Члени групи погодилися, що більшість педіатрів вирішать лікувати дитину з групи високого ризику, якщо в неї позитивна проба Манту і негативний ГІТ, тому що існують дуже обмежені докази того, що негативний ГІТ може повністю виключати інфекцію. Обговорювалася складність венотомії та отримання достатньої кількості крові у дітей, як правило у дітей до 5 років, а особливо у дітей до 2 років. Невизначені результати ГІТ частіше мають місце у молодших дітей. На думку ГРН, у молодших дітей ефективність ГІТ нижче. Група також погодилася, що необхідно ретельно розглядати малих дітей з груп високого ризику, особливо віком до 5 років, тому що хибні негативні результати можуть мати значні наслідки.

Табл. 10. Діагностика латентного туберкульозу у дітей

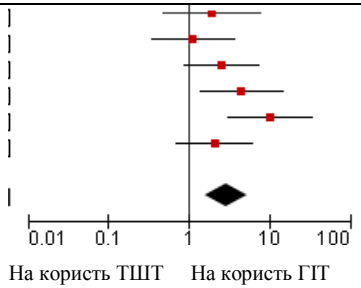
Дослідження	Результати[1] (ГІТ проти проб Манту у дітей віком 0-18 років)	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	Якість
Мета-аналіз (шість досліджень) (Brock et al. 65–9;Chun et al. 389– 94;Hansted et al. 41;Okada et al. 1179–87;Higuchi et al. 352–57; Lighter et al. 30–37)	КСШ коливалося від 0,70 до 10,09. Загальне значення КСШ становило 2,86 (ДІ 9%, 1,56-5,23). Значення більше 1 у цьому випадку означає, що ГІТ сильніше асоціюється з дією ТБ, ніж проба Манту.	Так	Так	Ні	-	Ні	Низька

[1] Результатами були зв'язки між класифікованою дією та позитивним тестом.

Обмеженням була відсутність еталонного тесту, що означало, що міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість означала, що класифікація дії у різних дослідженнях була різною (наприклад, близькість місця сну, тривалість дії, тип контакту). Неточність означала невимірність.

Рис. 2. Лісовидний графік мета-аналізу результатів ГІТ і проб Манту залежно від контактів високого ризику та низького ризику

Дослідження або підгрупа	log (СШ)	Експеримент		Контроль		СШ	СШ
		СКП	Усього	Усього	Вага	IV, випадкове, ДІ 95%	IV, випадкове, ДІ 95%
Brock et al 2004 (1434)	0,6576	0,7124	85	85	13,3%	1,93[0,48, 7,80]	
Chun et al 2008 (276)	0,1137	0,6096	71	71	16,3%	1,12 [0,34, 3,70]	
Hansted et al 2009 (3427)	0,9398	0,5417	97	97	18,9%	2,56 [0,89, 7,40]	
Higuchi et al 2009 (164)	1,4986	0,6008	313	306	16,7%	4,48 [1,38, 14,53]	
Lighter et al 2009 (282)	2,3114	0,6039	174	174	16,5%	10,09 [3,09, 32,95]	
Okada et al 2008 (393)	0,7371	0,556	195	195	18,3%	2,09 [0,70, 6,21]	
Усього (ДІ 95%)			**935**	**928**	**100,0%**	**2,86 [1,56, 5.23]**	
Різнорідність: Tau^2=0,21; Chi^2=7,94; df=5 (P=0,16); I^2=37%							
Тест на загальну дію: Z=3,40 (P=0,0007)							



І СШ, і КСШ у цьому контексті відображають ефективність тестів і надають метод оцінювання тестів за відсутності еталонного тесту. СШ – функція чутливості та специфічності тесту; вона зростає при збільшенні одної чи обох цих мір. Статистично СШ = [чутливість/(1-специфічність)]/[(1-чутливість)/специфічність]

СКП = середньоквадратична помилка. Визначення високого і низького ризику наведені у Додатку L.

Табл. 11. Діагностика латентного туберкульозу у дітей (прогнозування розвитку активного туберкульозу)

Дослідження	Результати[1] (ГІТ проти проб Манту у дітей віком 8-16 років)	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	Якість
Два дослідження (Higuchi et al. 88-92; Higuchi et al. 352-7)	281 дитина з негативним ГІТ, але позитивною пробою Манту, спостерігалася протягом 888,5 людино-років. У жодної з них не розвинувся активний ТБ. Середня тривалість спостереження дорівнювала 3 рокам. 99% учасників були щеплені БЦЖ. Негативна прогностична значущість = 100%	Так	Ні	Ні	-	Ні	Середня

[1] Результатом була прогностична значущість ГІТ у прогнозуванні наступного розвитку можливого активного ТБ. Неточність означала невимірність. Були визначені наступні обмеження: надто мала кількість учасників і надто короткий період спостереження для того, щоб отримати точний результат.

Табл. 12. Діагностика латентного ТБ у дітей (узгодженість між тестами)

Дослідження	Результати (ГІТ проти проб Манту у дітей віком 0-18 років)	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	Якість
П’ять досліджень (Connell et at. 616-20; Connell et al. e2624; Brock et al. 65-9; Chun et al. 389-94; Okada et al. 1179-87)	Конкордантність між ГІТ і пробами Манту, виміряна значеннями каппа, знаходилася у діапазоні від 0,19 до 0,866.	Так	Так	Ні	-	Ні	Низька

Результатом була конкордантність між пробою Манту та ГІТ. Обмеженням була відсутність еталонного тесту, отже міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість означала, що класифікація дії у різних дослідженнях була різною (наприклад, близькість місця сну, тривалість дії, тип контакту). Неточність означала невимірність

5.1.6 Діагностика латентного туберкульозу у людей, які знаходяться у близькому контакті з хворим на активну форму туберкульозу

Основне клінічне запитання: Яка діагностична стратегія є найбільш точною для діагностики латентного ТБ у осіб, які знаходяться у близькому контакті з хворим на активну форму ТБ?

Огляд доказової бази

У 27 відібраних роботах:

- поріг проби Манту коливався від 5 до 30 мм;
- в 11 роботах класифікувалися дія ТБ, ризик і безпосередній контакт; було можливо згрупувати ці результати (анонім.; Alvarez-Leon et al. 2009; Brodie et al. 2008; Casas et al. 2009; Diel et al. 2008; Girardi et al.; Kang et al. 2005; Kik et al. 2009; O'Neal et al. 2009; Topic et al. 2009; Zellweger et al. 2005);
- у 16 роботах (Adetifa et al. 2007; Alvarez-Leon et al. 2009; Arend et al. 2007; Brodie et al. 2008; Casas et al. 2009; Diel et al. 2009; Hesseling et al. 2009; Kang et al. 2005; Kik et al. 2009; Mirtskhulava et al. 2008; Pai et al. 2005; Porsa et al. 2007; Topic et al. 2009; Tripodi et al. 2009; Vinton et al. 2009;

Zellweger et al. 2005) аналізувався ступінь конкордантності між пробами Манту та ГІТ;

- у двох подовжніх дослідженнях (Diel et al. 2008) проводилося спостереження за учасниками на предмет вивчення розвитку активного ТБ.

Табл. 13. Діагностика латентного туберкульозу у людей, які знаходяться у близькому контакті з особою, хворою на активну форму туберкульозу

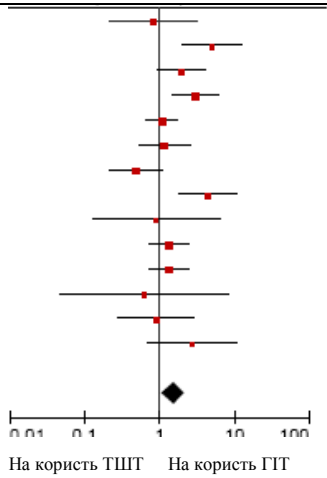
Дослідження	**Результати (ГІТ проти проби Манту)**	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	**Якість**
Мета-аналіз 11 досліджень: Alvarez-Leon et al. (2009); Brodie et al. (2008); Casas et al. (2009); Diel et al. (2008); Girardi et al. (2009); Kang et al. (2005); Khanna et al. (2009); Kik et al. (2009); O'Neal et al. (2009); Topic et al. (2009); Zellweger et al. (2005).	Значення більше 1 у цьому випадку означає, що позитивний ГІТ сильніше асоціюється з дією ТБ, ніж позитивна проба Манту. Загальне значення КСШ дорівнювало 1,54 (від 1,08 до 2,19).	Так	Так	Ні	-	Ні	Низька
Мета-аналіз 6 досліджень: Brodie et al. (2008), Kang et al. (2005), Khanna et al. (2009), Kik et al. (2009), Topic et al. (2009), Zellweger et al. (2005).	Загальне значення КСШ дорівнювало 2,07 (від 1,23 до 3,48). Значення більше 1 у цьому випадку означає, що позитивний ГІТ сильніше асоціюється з дією ТБ, ніж позитивна проба Манту, коли охоплення вакцинацією БЦЖ перевищує 50%.	Так	Так	Ні	-	Ні	Низька
Мета-аналіз 5 досліджень: Alvarez-Leon et al. (2009), Casas et al. (2009), Diel et al. (2008), Girardi et al. (2009), O'Neal et al. (2009)	Загальне значення КСШ дорівнювало 1,25 (від 0,94 до 1,67). Значення більше 1 у цьому випадку означає, що позитивний ГІТ сильніше асоціюється з дією ТБ, ніж позитивна проба Манту, коли охоплення вакцинацією БЦЖ перевищує 50%.	Так	Так	Ні	-	Ні	Низька

Діти розглядалися як окрема група населення. Результатом був діагноз «латентний ТБ» у осіб, які контактували з особами з активною формою ТБ, на основі мета-аналізу КСШ щодо ГІТ порівняно з пробою Манту.

Обмеженням була відсутність еталонного тесту, що означало, що міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість означала, що класифікація дії у різних дослідженнях була різною (наприклад, близькість місця сну, тривалість дії, тип контакту). Неточність означала невимірність.

Рис. 3. Лісовидний графік мета-аналізу результатів ГІТ і туберкулінових шкірних тестів залежно від контактів високого ризику та низького ризику з хворим на активний туберкульозу

Дослідження або підгрупа	log (СШ)	Експеримент		Контроль		СШ	СШ
		СКП	Усього	Усього	Вага	IV, випадкове, ДІ 95%	IV, випадкове, ДІ 95%
Alvarez-Leon et al 2009 (23	-0,1839	0,6933	134	134	4,6%	0,83 [0,21, 3,24]	
Brodie et al 2008 (479)	1,6094	0,4612	96	96	7,4%	5,00 [2,02, 12,35]	
Casas et al 2009 (3428)	0,663	0,3696	143	143	9,0%	1,94 [0,94, 4,00]	
Casas et al 2009 (3428)	1,1048	0,3666	0	0	9,0%	3,02 [1,47, 6,19]	
Diel et al 2008 (455)	0,0768	0,2424	601	601	11,5%	1,08 [0,67, 1,73]	
Girardi et al 2009 (3408)	0,1402	0,4001	115	115	8,4%	1,15 [0,53, 2,52]	
Girardi et al 2009 (3408)	-0,7222	0,417	0	0	8,1%	0,49 [0,21, 1,10]	
Kang et al 2005 (1199)	1,4838	0,453	120	120	7,5%	4,41 [1,81, 10,72]	
Khanna et al 2009 (112)	-0,1076	0,9991	147	126	2,6%	0,90 [0,13, 6,36]	
Kik et al 2009 (60)	0,2819	0,3135	282	282	10,0%	1,33 [0,72, 2,45]	
Kik et al 2009 (60)	0,2965	0,3122	0	0	10,1%	1,35 [0,73, 2,48]	
O'Neal et al 2009 (137)	-0,471	1,3176	61	61	1,6%	0,62 [0,05, 8,26]	
Topic et al 2009 (226)	-0,0976	0,5956	54	54	5,6%	0,91 [0,28, 2,91]	
Zellweger et al 2005 (1101)	0,9963	0,6917	91	91	4,6%	2,71 [0,70, 10,51]	
Усього (ДІ 95%)			**1844**	**1823**	**100,0%**	**1,54 [1,08, 2,19]**	



Різнорідність: Tau^2=0,22; Chi^2= 29,36; df=13 (P=0,006); I^2=56%

Тест на загальну дію: Z=2,40 (P=0,02)

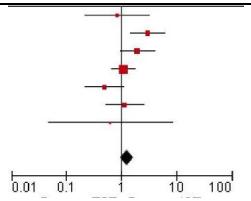
І СШ, і КСШ у цьому контексті відображають ефективність тестів і надають метод оцінювання тестів за відсутності еталонного тесту. СШ – функція чутливості та специфічності тесту; вона зростає при збільшенні одної чи обох цих мір. Статистично СШ = [чутливість/(1-специфічність)]/[(1-чутливість)/специфічність]

СКП = середньоквадратична помилка. Визначення високого і низького ризику наведені у Додатку L.

Рис. 4. Лісовидний графік мета-аналізу результатів ГІТ і туберкулінових шкірних тестів залежно від контактів високого ризику та низького ризику з хворим на активний туберкульоз, стратифікація за показником охоплення БЦЖ

>50% вакциновано БЦЖ

Дослідження або підгрупа	log (СШ)	Експеримент		СШ	СШ
		СКП	Усього	IV, випадкове, ДІ 95%	IV, випадкове, ДІ 95%
Brodie 2008 (479)	1,6094	0,4618	16,3%	5,00 [2,02, 12,36]	
Kang 2005 (1199)	1,4838	0,453	16,6%	4,41 [1,81, 10,72]	
Khanna 2009 (112)	-0,1076	0,999	5,8%	0,90 [0,13, 6,36]	
Kik 2009 (60)	0,2965	0,312	22,3%	1,35 [0,73, 2,48]	
Kik 2009 (60)	0,2817	0,3134	22,2%	1,33 [0,72, 2,45]	
Topic 2009 (226)	-0,0976	0,917	6,7%	0,91 [0,15, 5,47]	
Zellweger 2005 (1101)	0,996	0,691	10,1%	2,71 [0,70, 10,49]	
Усього (ДІ 95%)			**100%**	**2,97 [1,23, 3,48]**	

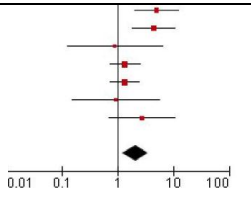


Різнорідність: Tau^2=0,22; Chi^2= 11,86; df=6 (P=0,07); I^2=49%

СКП = середньоквадратична помилка. Тест на загальну дію: Z=2,73 (P=0,006)

<50% вакциновано БЦЖ

Дослідження або підгрупа	log (СШ)	Експеримент		СШ	СШ
		СКП	Усього	IV, випадкове, ДІ 95%	IV, випадкове, ДІ 95%
Alvarez-Leon 2009 (23)	-0,1839	0,6933	4,5%	0,83 [0,21, 3,24]	
Casas 2009 (3428)	1,1048	0,3666	16,0%	3,02 [1,47, 6,19]	
Casas 2009 (3428)	0,663	0,3696	15,7%	1,94 [0,94, 4,00]	
Diel 2008 (455)	0,0768	0,2414	36,8%	1,08 [0,67, 1,73]	
Girardi 2009 (3408)	-0,722	0,417	12,3%	0,49 [0,21, 1,10]	
Girardi 2009 (3408)	0,1402	0,4	13,4%	1,15 [0,53, 2,52]	
O'Neal 2009 (37)	-0,471	1,3175	1,21%	0,62 [0,05, 8,26]	
Усього (ДІ 95%)			**100%**	**1,25 [0,94, 1,67]**	



Різнорідність: Chi^2= 13,37; df=6 (P=0,04); I^2=55%

СКП = середньоквадратична помилка . Тест на загальну дію: Z=1,53 (P=0,13). Визначення високого і низького ризику наведені у Додатку L.

Табл. 14. Діагностика латентного ТБ у людей, які знаходяться у близькому контакті з особою, хворою на активну форму ТБ (конкордантність між результатами)

Дослідження	Результати (ГІТ проти проб Манту у дітей віком 0-18 років)	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	Якість
Sixteen studies[1] (Kang et al. 2756– 61;Mirtskhulava et al. 513–9;Tripodi et al. 30;Pai et al. 2746–55;Casas et al. e6686;Topic, Dodig, and Zoricic-Letoja 103– 8;Vinton et al. 215–21;Alvarez-Leon et al. 876–83;Hesseling et al. 840–6;Adetifa et al. 122;Brodie et al. 869– 74;Porsa, Cheng, and Graviss 714–9;Kik et al. 820–8;Zellweger et al. 1242–7;Arend et al. 618–27;Diel et al. 1010–8)	Загальний діапазон узгодження становив 46,6-94%. Значення каппа дорівнювали 0,11-0,85.	Так	Так	Ні	-	Ні	Низька
Diel et al. (2008)[2]	У жодного з 25 пацієнтів, які мали позитивний ГІТ і почали лікування, не розвинувся активний ТБ. У шести з 41 пацієнтів (14,6%), які мали позитивний ГІТ, але відмовилися від лікування, пізніше розвинувся активний ТБ. У п'яти з 219 пацієнтів (2,3%), які мали позитивну пробу Манту і не лікувалися, пізніше розвинувся активний ТБ. Ці пацієнти спостерігалися протягом 2 років.	Так	Ні	Ні	-	Ні	Низька
Diel et al. (2008)2	У жодного з 25 пацієнтів, які мали позитивний ГІТ і почали лікування, не розвинувся активний ТБ. У шести з 41 пацієнтів (14,6%), які мали позитивний ГІТ, але відмовилися від лікування, пізніше розвинувся активний ТБ. У п'яти з 219 пацієнтів (2,3%), які мали позитивну пробу Манту і не лікувалися, пізніше розвинувся активний ТБ. Ці пацієнти спостерігалися протягом 2 років.	Так	Ні	Ні	-	Ні	Низька

Діти розглядалися як окрема група населення.
[1] Результатами були діагноз «латентний ТБ» у осіб, які контактували з особами з активною формою ТБ, і конкордантність між результатами проби Манту і ГІТ.
[2] Результатами були діагноз «туберкульоз» у дітей та прогностична значущість ГІТ у прогнозуванні наступного розвитку можливого активного ТБ.
Неточність означала невимірність. Були визначені наступні обмеження: надто мала кількість учасників і надто короткий період спостереження.
QFT = QuantiFERON-TB .TSPOT = T-SPOT.TB

Доказове твердження

Доказова база низької якості з 11 досліджень показала, що позитивні ГІТ сильніше асоціюються зі збільшенням дії ТБ, ніж позитивні проби Манту (КСШ = 1,54 [ДІ 95%, 1,08 – 2,19]). У цих дослідженнях, де менше 50% пацієнтів були щеплені БЦЖ, КСШ становив 1,25 (ДІ 95%, 0,94-1,67), тоді як у дослідженнях, де більш ніж 50% пацієнтів були щеплені БЦЖ, воно дорівнювало 2,07 (ДІ 95%, 1,23-3,48).

Доказова база низької якості з 16 досліджень показала, що ступінь конкордантності між результатами проб Манту та ГІТ, виміряний значеннями каппа, становив від 0,11 до 0,85.

Доказова база низької якості з 1 дослідження показала, що ГІТ із більшою вірогідністю виявляють перехід до активної форми ТБ, ніж проби Манту, за дворічний період. Позитивна прогностична значущість становила відповідно 14,6% та 2,3%.

Доказова база низької якості з одного дослідження, в ході якого було проведено відстеження контактів серед 339 іммігрантів у середньому протягом 1,83 року, показала, що ГІТ і проби Манту схожі у виявленні переходу до активної форми ТБ. Позитивна прогностична значущість становила 3,1% та 3,8% для порогів проби Манту 10 мм і 15 мм та 2,8% і 3,3% для тестів QFT та T-SPOT. Негативна прогностична значущість становила відповідно 100%, 99,3%, 98% та 98,3%.

Доказова база дуже низької якості з 4 досліджень з 1636 учасниками показала дуже низькі рівні конкордантності між пробами Манту та ГІТ у групах населення, вакцинованих БЦЖ.

Від доказів до рекомендацій

Ця група включала медичних працівників, які контактували з людьми з активною формою ТБ, та осіб, які не є медичними працівниками й які через умови проживання мали близький контакт з особою з активною формою ТБ. Групі з розроблення настанови була представлена доказова база, що демонструє мета-аналіз КСШ для порівняння ГІТ із пробами Манту. Ця база була розшарована залежно від відсотка осіб, щеплених БЦЖ. Після коригування на відсоток вакцинації ГІТ показали краще КСШ, ніж проби Манту. ГРН вирішила, що, хоча ГІТ із точки зору КСШ виглядають краще, якість доказової бази є низькою й рекомендації слід в ідеалі основувати на подовжніх дослідженнях, які спрямовані на визначення позитивної та негативної прогностичної значущості особи, в якої розвивається активний ТБ.

Від доказів до рекомендацій – економіка медичної допомоги (контакти)

Медико-економічний аналіз щодо контактів був екстрапольований на цю групу населення. Цей аналіз показав, що має місце невизначеність щодо того, яка стратегія тестування є оптимальним варіантом. Тому ГРН вирішила, що слід пропонувати обидва тести й що, залежно від оперативних обставин, слід використовувати найдоречніший з них.

5.1.7. Діагностика латентного ТБ у людей з ослабленим імунітетом

Основне клінічне запитання: Яка діагностична стратегія є найбільш точною для діагностики латентного ТБ у людей з ослабленим імунітетом?

Огляд доказової бази

З 16 відібраних робіт:

- у п’яти (Balcells et al. 2008; Jones et al. 2007; Luetkemeyer et al. 2007; Mandalakas et al. 2008; Talati et al. 2009) розглядалися особи з ВІЛ. У роботі Mandalakas et al. (2008) також розглядалася дитяча група;
- у семи (Bartalesi et al. 2009; Cobanoglu et al. 2007; Matulis et al. 2008; Ponce de et al. 2008; Shovman et al. 2009; Soborg et al. 2009; Vassilopoulos et al. 2008) розглядалися учасники з ревматоїдним артритом або з ревматизмом чи запальним захворюванням;

• в одному дослідженні (Richeldi et al. 2009) поєднувалися особи з ВІЛ, яким пересаджена печінка і які мають злоякісні гематологічні новоутворення;

• в одній роботі (Manuel et al. 2007) розглядалися учасники з хронічним гепатитом;

• в одній роботі (Piana et al. 2006) досліджувалися пацієнти гематологічного відділення з ослабленим імунітетом;

• одне дослідження (Schoepfer et al. 2008) охоплювало людей з хворобою Крона і виразковим колітом.

Табл. 15. Діагностика латентного ТБ у людей з ослабленим імунітетом

Дослідження	**Результати (дискордантність між пробою Манту та ГІТ у 973 осіб із ВІЛ)**	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	**Якість**
П'ять досліджень (Balcells et al. 645– 52;Luetkemeyer et al. 737–42;Talati et al. 15;Jones et al. 1190–5; Mandalakas et al. 417–23)	Загальна дискордантність 0-29,7%	Так	Так	Ні	-	Так	Низька
	Дискордантність між позитивною пробою Манту та негативним ГІТ 1,8-28,6%						
	Дискордантність між негативною пробою Манту та позитивним ГІТ 0-29,7%						
Обмеження: відсутність еталонного тесту означала, що важливі міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість була зазначена у структурі досліджень: хоча всі дослідження були експериментальними, деякі були міжгруповими, а деякі – ретроспективними. Деякі дослідження були за структурою прогностичними, деякі – діагностичними, а деякі – комбінацією цих двох. Неточність означала невимірність. Інші фактори: вимірювання діагностичної значущості тестів у цій групі було ускладнено тим, що ефективність тестів залежала від імунної активності учасників.							

Табл. 16. Діагностика латентного ТБ у дітей з ослабленим імунітетом

Дослідження	**Результати (дискордантність між пробою Манту та ГІТ у 23 дітей з ВІЛ середнім віком 4,4 роки (діапазон 1,1-11,1 років)**	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	**Якість**
Одне дослідження Mandalakas et al. 417–23	Загальна дискордантність 0-39,1%	Так	Ні	Ні	-	Так	Низька
	Дискордантність між позитивною пробою Манту та негативним ГІТ 13-25%						
	Дискордантність між негативною пробою Манту та позитивним ГІТ 0-39,1%						
Обмеження: відсутність еталонного тесту означала, що важливі міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неточність означала невимірність. Інші фактори: вимірювання діагностичної значущості тестів у цій групі було ускладнено тим, що ефективність тестів залежала від імунної активності учасників.							

Табл. 17. Діагностика латентного ТБ у людей з ослабленим імунітетом (невизначені результати)

Дослідження	Результати (невизначені результати ГІТ у людей з ВІЛ)	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	Якість
Три дослідження Luetkemeyer et al. 737–42;Talati et al. 15;Jones et al. 1190–95	1,83-17,87%	Так	Так	Ні	-	Так	Низька
	СШ для невизначених результатів, скориговане на кількість клітин CD4: менше 100 клітин/мм^3 4,8 (ДІ 95%, 1,55-4,75), 34,81 (ДІ 95%, 7,98-151,89) менше 200 клітин/мм^3 3,6 (ДІ 95%, 1,9-6,8), 47,58 (ДІ 95%, 5,89-384,5)	Так	Так	Ні	-	Так	Низька
Обмеження: відсутність еталонного тесту означала, що важливі міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість була зазначена у структурі досліджень: хоча всі дослідження були експериментальними, деякі були міжгруповими, а деякі – ретроспективними. Деякі дослідження були за структурою прогностичними, деякі – діагностичними, а деякі – комбінацією цих двох. Неточність означала невимірність. Інші фактори: вимірювання діагностичної значущості тестів у цій групі було ускладнено тим, що ефективність тестів залежала від імунної активності учасників.							

Табл. 18. Діагностика латентного ТБ у людей з ревматоїдним артритом і ослабленим імунітетом

Дослідження	Результати (дискордантність між ГІТ та пробою Манту у 1121 особи)	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	Якість
Сім досліджень щодо людей з ревматоїдним артритом (Vassilopoulos et al. 1271– 6;Ponce de et al. 776–81;Bartalesi et al. 586– 93;Cobanoglu et al. 1177–82;Soborg et al. 1876–84; Matulis et al. 84–0;Shovman et al. 1427–32)	Загальна дискордантність 12,2-44,3%	Так	Так	Ні	-	Так	Низька
	Дискордантність між позитивною пробою Манту та негативним ГІТ 5,9-47,5%						
	Дискордантність між негативною пробою Манту та позитивним ГІТ 1,6-23,7%						
Обмеження: відсутність еталонного тесту означала, що важливі міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість була зазначена у структурі досліджень: хоча всі дослідження були експериментальними, деякі були міжгруповими, а деякі – ретроспективними. Деякі дослідження були за структурою прогностичними, деякі – діагностичними, а деякі – комбінацією цих двох. Неточність означала невимірність. Інші фактори: вимірювання діагностичної значущості тестів у цій групі було ускладнено тим, що ефективність тестів залежала від імунної активності учасників.							

Табл. 19. Діагностика латентного ТБ у людей з ослабленим імунітетом (зв'язок між факторами ризику та позитивним результатом тесту)

Дослідження	Результати (особи з ревматоїдним артритом)	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	Якість
Два дослідження Soborg et al. 1876-84; Matulis et al. 84-90	Лікування кортикостероїдами: СШ з ГІТ 1,11 (ДІ 95%, 0,30-4,14); ВР з ГІТ 0,5 (ДІ 95%, 0,1-1,6) Без лікування кортикостероїдами: СШ з пробою Манту 0,74 (ДІ 95%, 0,32-1,72); ВР з пробою Манту 0,4 (ДІ 95%, 0,1-1,0)	Так	Так	Ні	-	Так	Низька
	Лікування протиревматичними препаратами, які модифікують захворювання: СШ з ГІТ 2,34 (ДІ 95%, 0,52-10,6); ВР з ГІТ 0,7 (ДІ 95%, 0,3-1,7) Без лікування протиревматичними препаратами, які модифікують захворювання: СШ з пробою Манту 0,75 (ДІ 95%, 0,32-1,77); ВР з пробою Манту 1,3 (ДІ 95%, 0,7-2,3) ВР з пробою Манту 1,5 (ДІ 95%, 0,7-2,9)						
Обмеження: відсутність еталонного тесту означала, що важливі міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість була зазначена у структурі досліджень: хоча всі дослідження були експериментальними, деякі були міжгруповими, а деякі – ретроспективними. Деякі дослідження були за структурою прогностичними, деякі – діагностичними, а деякі – комбінацією цих двох. Неточність означала невимірність. Інші фактори: вимірювання діагностичної значущості тестів у цій групі було ускладнено тим, що ефективність тестів залежала від імунної активності учасників.							

Табл. 20. Діагностика латентного ТБ у людей з гематологічними захворюваннями й ослабленим імунітетом

Дослідження	Результати (дискордантність між ГІТ та пробою Манту у 380 осіб з гематологічними захворюваннями)	Обмеження	Неузгодженість	Опосередкованість	Неточність	Інші фактори	Якість
3 дослідження (Piana et al. 31– 4;Manuel et al. 2797–801; Richeldi 2009 et al. 198–204)	Загальна дискордантність 9-32,2%	Так	Так	Ні	-	Так	Низька
	Дискордантність між позитивною пробою Манту та негативним ГІТ 2,6-8,5%						
	Дискордантність між негативною пробою Манту та позитивним ГІТ 6,4-29,6%						
Обмеження: відсутність еталонного тесту означала, що важливі міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість була зазначена у структурі досліджень: хоча всі дослідження були експериментальними, деякі були міжгруповими, а деякі – ретроспективними. Деякі дослідження були за структурою прогностичними, деякі – діагностичними, а деякі – комбінацією цих двох. Неточність означала невимірність. Інші фактори: вимірювання діагностичної значущості тестів у цій групі було ускладнено тим, що ефективність тестів залежала від імунної активності учасників.							

Доказове твердження

Доказова база низької якості з 5 досліджень показала, що ступінь дискордантності між ГІТ і пробами Манту у 973 дорослих із ВІЛ коливався від 0 до 29,7% для негативних проб Манту/позитивних ГІТ і від 1,8 до 28,6% для позитивних проб Манту/негативних ГІТ.

Доказова база низької якості з одного дослідження показала, що у 23 дітей з ВІЛ (середній вік 4 роки) дискордантність між позитивними пробами Манту та негативними ГІТ коливалася від 13 до 25%, а між негативними пробами Манту та позитивними ГІТ – від 0 до 39,1% за схожої загальної дискордантності.

Доказова база низької якості з 3 досліджень показала, що відсоток невизначених результатів ГІТ у 837 осіб з ВІЛ коливався від 1,83 до 17,87%. Відсоток невизначених результатів був значно вищим у тих, у кого кількість CD4 нижче 200 клітин на мм^3.

Доказова база низької якості з 7 досліджень показала, що у 1121 осіб з ревматоїдним артритом загальна дискордантність між ГІТ і пробами Манту становила від 5,9 до 47,5% для позитивних проб Манту/негативних ГІТ і від 1,6 до 23,7% для негативних проб Манту/позитивних ГІТ.

Доказова база низької якості з двох досліджень показала, що рівень дискордантності у пацієнтів з такими захворюваннями, як хронічний гепатит, неходжкинська лімфома, множинна мієлома, гостра мієлоїдна лейкемія і хронічна мієлома, становив від 6,4 до 29,6% для негативних проб Манту/позитивних ГІТ і від 2,6 до 8,5% для позитивних проб Манту/негативних ГІТ.

Від доказів до рекомендацій

ГРН відзначила, що важливо розрізняти групи людей з ослабленим імунітетом. Група погодилася, що ступінь і тип імуносупресії також важливі. Було висловлено загальну думку про те, що якість доказової бази низька. Мала місце значна дискордантність між тестами у групі населення з ослабленим імунітетом, але в цілому ГІТ можуть визначати позитивні випадки ЛТІ достовірніше, ніж проби Манту, проте значущість таких тестів варіюється залежно від характеру та ступеня імуносупресії. Група обговорила стратифікацію деяких із досліджень щодо людей з ВІЛ за кількістю CD4 і на основі представленої доказової бази погодилася, що кількість CD4 менше 200 клітин/мм^3 істотно пов'язана з невизначеним результатом. Група також упевнена, що людей з ВІЛ, у яких кількість CD4 дорівнює 500 клітин/мм^3 або більше, слід тестувати так само, як імунокомпетентних, тому що ці тести для цих двох груп людей працюють однаково. Доказова база, де б розглядався вплив конкретних препаратів проти фактору некрозу пухлини альфа на діагностику латентного ТБ, не була визначена.

Від доказів до рекомендацій – економіка медичної допомоги (ослаблення імунітету)

Для цієї групи пацієнтів медико-економічне моделювання не проводилося. Проте, моделювання для контактів і людей з країн із високим рівнем поширеності ТБ показало, що високі коефіцієнти перетворення латентного ТБ на активний та гірші наслідки призвели б до підвищення економічної ефективності оцінок для стратегій тестування.

Відповідно до нових рекомендацій ВООЗ щодо діагностики туберкульозу у дітей («Керівництво з організації лікування туберкульозу у дітей для національних програм боротьби з туберкульозом – 2-ге вид, 2014 рік»:

Діагностика туберкульозу у дітей

Тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого туберкульозу та резистентності до рифампіцину у дітей

Рекомендація 1 (нова)

Тест-система Xpert MTB/RIF повинна використовуватись замість звичайної мікроскопії та культури як початковий діагностичний тест у дітей з підозрою на МРТБ або ВІЛ-асоційований туберкульоз

(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Джерело: Автоматизована технологія ампліфікації нуклеїнової кислоти в реальному часі для швидкого і одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: Тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих і дітей. Оновлення програми. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2013р.

Рекомендація 2 (нова)

Тест-система Xpert MTB/RIF може використовуватись замість звичайної мікроскопії і культури як початковий тест у всіх дітей з підозрою на туберкульоз

(Умовна рекомендація з визнанням наслідків для ресурсів, дуже низька якість доказів)

Джерело: Автоматизована технологія ампліфікації нуклеїнової кислоти в реальному часі для швидкого і одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: Тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих і дітей. Оновлення програми. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2013 р.

Тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики позалегеневого туберкульозу у дітей

Рекомендація 3 (нова)

Тест-система Xpert MTB/RIF може використовуватись замість звичайної практики (у тому числі звичайної мікроскопії, культури та/або гістопатології) для тестування конкретних нереспіраторних зразків (лімфатичних вузлів та інших тканин) у дітей з підозрою на позалегеневий туберкульоз

(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Джерело: Автоматизована технологія ампліфікації нуклеїнової кислоти в реальному часі для швидкого і одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: Тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих і дітей. Оновлення програми. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2013р.

Рекомендація 4 (нова)

Тест-система Xpert MTB/RIF повинна використовуватись замість звичайної мікроскопії і культури як початковий діагностичний тест при тестуванні зразків спинномозкової рідини у дітей з підозрою на туберкульозний менінгіт

(Настійна рекомендація, враховуючи терміновість швидкої діагностики, дуже низька якість доказів)

Джерело: Автоматизована технологія ампліфікації нуклеїнової кислоти в реальному часі для швидкого і одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: Тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих і дітей. Оновлення програми. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2013р.

Рекомендація 5 (нова)

Гамма-інтерферон-тест (ГІТ) не повинен замінювати туберкулінову шкірну пробу (ТШП) у країнах з низьким і середнім рівнем доходів для діагностики інфекції латентної туберкульозної інфекції у дітей або для діагностичного обстеження дітей (незалежно від ВІЛ-статусу), підозрюваних на туберкульоз в цих районах

(Настійна рекомендація, низька якість доказів).

Джерело: Використання гамма-інтерферон-тестів на туберкульоз (ГІТ) у країнах з низьким і середнім рівнем доходу: програмна директива. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2011 р. (WHO/HTM/TB/2011.18)

Рекомендація 6 (нова)

Комерційні тест-набори для серодіагностики не повинні використовуватись у дітей, підозрюваних на активний легеневий або позалегеневий туберкульоз, незалежно від їх ВІЛ-статусу

(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів для використання комерційної серодіагностики)

Джерело: Комерційні серодіагностичні тести для діагностики туберкульозу: програмна директива. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2011 р. (WHO/HTM/TB/2011.5)

Рекомендація 7 (Ця рекомендація не змінилася з часу видання 2006 р.)

Рутинне тестування на ВІЛ повинно бути доступним для всіх хворих, включаючи дітей з передбачуваним та діагностованим туберкульозом

(Настійна рекомендація, низька якість доказів)

Джерело: Політика ВООЗ щодо співробітництва в галузі ТБ/ВІЛ: рекомендації для національних програм та інших зацікавлених сторін. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012 р. (WHO/ HTM/TB/2012.1)

5.1.8 Скринінг медичних працівників на латентний туберкульоз

Основне клінічне запитання: Якою є результативність скринінгу медичних працівників за допомогою ГІТ?

Огляд доказової бази

Хоча дослідження, що охоплювали медичних працівників, аналізувалися в рамках запитання про відстеження контактів (розділ 5.1.6), ГРН порекомендувала розглянути скринінг медичних працівників окремо. Це було обумовлено тим, що, на думку ГРН, ця сфера охоплення відкрита для тлумачення щодо перевірки перед прийманням на роботу до NHS. Було важко визначити дослідження, де проводився скринінг медичних працівників на латентний ТБ. Дослідженнями хорошої якості були б ті дослідження, де учасники, які пройшли скринінг на латентний ТБ і отримали пропозицію щодо належного лікування, порівнювалися б учасниками, які цього не зробили, з наступним спостереженням з метою визначити, в кого розвинувся активний ТБ. Такі дослідження визначені не були.

Для критичної оцінки були відібрані п’ять досліджень. З них:

• у двох (Alvarez-Leon et al. 2009; Harada et al. 2006) розглядалися існуючі працівники;

• у двох (Cummings et al. 2009; Hotta et al. 2007) розглядалися новоприйняті працівники;

• у двох (Harada et al. 2006; Hotta et al. 2007) більшість учасників були щеплені БЦЖ;

• у трьох (Alvarez-Leon et al. 2009; Hotta et al. 2007; Zhao et al. 2009) було визначено конкордантність і дискордантність.

Доказова база з цих скринінгових досліджень мала дуже низьку якість. Більшість питань уже розглядалася і аналізувалася у запитанні щодо відстеження контактів. Зведення доказової бази подано у табл. 21.

Табл. 21. Результативність ГІТ для скринінгу медичних працівників

Дослідження	Вакцинація БЦЖ	Медичні працівники	Дискордантність між позитивною пробою Манту та негативним ГІТ	Дискордантність між негативною пробою Манту та позитивним ГІТ
Cummings et al.	93% не повідомили про вакцинацію БЦЖ	Новоприйняті	Не визначена	Не визначена
Harada et al.	95%	Існуючі	Не визначена	Не визначена
Zhao et al.	Не зазначено	Не зазначені	25%	0%
Hotta et al.	Більшість БЦЖ	Новоприйняті	56,5%	0%
Alvarez-Leon et al.	35,1%	Існуючі працівники	4%	2%

Доказові твердження

Доказова база з трьох робіт низької якості показала, що за дослідженням серед 381 медичних працівників існує більша дискордантність між позитивними пробами Манту та негативними результатами ГІТ, ніж між негативними пробами Манту й позитивними результатами ГІТ. Дискордантність між негативними пробами Манту та позитивними ГІТ була дуже низькою (менше 2%). Деякі з цих медичних працівників були новоприйнятими. Охоплення вакцинацією БЦЖ та її строки варіювалися. У двох інших дослідженнях цифри дискордантності не були наведені.

Від доказів до рекомендацій

ГРН погодилася, що рівень доказової бази для скринінгових досліджень низький. Вона також зазначила, що медичні працівники потраплятимуть до категорії людей з країн із високим рівнем поширеності або осіб, які контактували з особою з активною формою ТБ. ГРН надала рекомендації на основі доказової бази щодо цих груп населення. Для медичних працівників з ослабленим імунітетом застосовувалися рекомендації, розроблені для групи з ослабленим імунітетом.

Економіка медичної допомоги – відстеження контактів медичних працівників (цей розділ стосується також діагностики латентного туберкульозу у людей, які знаходяться у близькому контакті з хворим на активну форму туберкульозу)

У цій економічній моделі використовувалися такі самі структура, витрати та значення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, що й у моделі для дорослих із країн з високим рівнем поширеності. Проте є відмінність у оцінках точності тестів і поширеності ЛТІ у цій когорті. Точність тестів основана на даних робіт Girardi et al. (2009) та Diel et al. (2010). В якості базового рівня поширеності використовувалася цифра 20%.

У цій моделі припускалося, що режим лікування є таким самим, що й для людей з країн із високим рівнем поширеності, а діагностика і скринінг на латентний ТБ проводилися в амбулаторних умовах.

Аналіз базового випадку для цієї групи населення показаний у табл. 22.

Табл. 22. Економічна ефективність стратегій тестування для контактів

Стратегія	Витрати (£)	Ефект (втрата РЖСЯ)	КЕДВ на 1 отриманий РЖСЯ порівняно з варіантом без тестів	Чиста грошова вигода (20000 ф.ст. на 1 отриманий РЖСЯ)
Girardi і співав. (2009)				
Без тестів	380	9,9393	-	-
Проба Манту/ГІТ	476	9,9473	12037	£64
ГІТ	531	9,9483	16833	£29
Проба Манту	604	9,9484	24637	-£42
Diel і співав. (2010)				
Без тестів	380	9,9393	-	-
Проба Манту/ГІТ	445	9,9435	15174	£21
ГІТ	515	9,9473	16244	£25
Проба Манту	567	9,9447	Переважання	Переважання

Ці результати означають, що і проба Манту з наступним ГІТ, і окремий ГІТ є економічно ефективними варіантами тестування й що залежно від точності тесту будь-який з цих варіантів може бути оптимальним.

У табл. 23 подано аналіз чутливості щодо поширеності латентного ТБ у цій групі контактів. Коефіцієнт перетворення латентного ТБ на активний не виглядав у цій моделі істотною змінною. Результати повідомлені як чиста грошова вигода при порозі 20000 ф.ст. на 1 отриманий РЖСЯ.

Табл. 23. Чиста грошова вигода при 20000 ф.ст. на 1 отриманий рік життя, скоригований на якість, для різних рівнів поширеності та джерел точності тестів при відстеженні контактів

Поширеність	Проба Манту/ГІТ	ГІТ	Проба Манту
Girardi і співав. (2009)			
0,01	-36	-97	Переважання
0,05	-15	-71	Переважання
0,1	11	-37	Переважання
0,15	38	-4	-83
0,2	64	29	-42
0,25	90	62	-1
0,3	116	95	40
Diel і співав. (2010)			
0,01	-31	-85	Переважання
0,05	-20	-61	Переважання
0,1	-7	-33	Переважання
0,15	7	-3	Переважання
0,2	21	25	Переважання
0,25	34	54	Переважання
0,3	48	83	Переважання

Для того, щоб тестування було економічно ефективним, при 20000 ф.ст. на 1 отриманий РЖСЯ поширеність повинна бути більше 10%. При 30000 ф.ст. на 1 отриманий РЖСЯ найнижчий рівень поширеності, за якого тестування залишається економічно ефективним, становить 6%. У моделі для відстеження контактів перетворення латентного ТБ на активний було реалізовано відносним ризиком (деталі див. у додатку L до настанови 2006 року). Результати у вигляді чистої грошової вигоди при 20000 ф.ст. на 1 отриманий РЖСЯ представлені у табл. 24.

Табл. 24. Чиста грошова вигода при 20000 ф.ст. на 1 отриманий рік життя, скоригований на якість, для різних коефіцієнтів перетворення та джерел точності тестів при відстеженні контактів

Коефіцієнт перетворення латентного ТБ на активний	Проба Манту/ГІТ	ГІТ	Проба Манту
Girardi і співав. (2009)			
0	18	-23	-96
1	29	-10	-82
2	41	3	-69
3	52	16	-56
4	64	29	-42
5	75	42	-29
6	87	55	-16
Diel і співав. (2010)			
0	-3	-20	Переважання

1	3	-9	Переважання
2	9	2	Переважання
3	15	14	Переважання
4	21	25	Переважання
5	27	36	Переважання
6	32	48	Переважання

Ці результати означають: якщо ризик переходу латентного ТБ в активну форму високий, то результати щодо економічної ефективності покращуються для всіх варіантів.

Ці результати також означають, що ГІТ або проба Манту/ГІТ може бути оптимальним варіантом, але це сильно залежить від поширеності латентного ТБ у даній групі населення.

Від доказів до рекомендацій – економіка медичної допомоги (медичні працівники та скринінг)

Тестування медичних працівників, які мали контакт з особою з активним ТБ, має проводитися згідно з рекомендаціями для всіх людей, які мали контакт з такою особою.

Спеціального медико-економічного моделювання для цієї групи населення не проводилося. Проте, доказова база з аналізу осіб із країн з високим рівнем поширеності та відстеження контактів показує, що ці стратегії тестування можуть бути економічно ефективними, тому що результати зараження ТБ медичного працівника можуть бути більш серйозними, ніж просто дорослої людини. Отже, враховуючи невизначеності моделі та відмінності у місцевих обставинах, слід пропонувати обидва тести.

Від доказів до рекомендацій – висновки

ГІТ продемонстрували незначні докази того, що на них впливає раніше зроблене щеплення БЦЖ, показавши при цьому сильнішу кореляцію з категоріями дії, ніж проби Манту. Це було видно у групах із високим рівнем поширеності та у групах, які контактували з особою з активним ТБ. Специфічність ГІТ виглядала кращою, а потенціал для хибних позитивних результатів був меншим. Ані для проб Манту, ані для ГІТ визначити відсоток хибних негативних результатів було неможливо. На думку ГРН, у деяких людей з хибними негативними результатами розвиватиметься активний ТБ, що зменшить економічну ефективність вакцинації та лікування ЛТІ.

Високоякісні перспективні дослідження осіб з латентним ТБ (діагностованим позитивними ГІТ), виявлених при відстеженні контактів і скринінгу новоприбулих, ще не проведені, тому неможливо визначити, в якої частки таких осіб розвинулося клінічне захворювання.

Економічне моделювання проводилося для різних стратегій – від відсутності будь-яких дій до двоетапної стратегії, яка включала проби Манту з наступними гамма-інтерферон-тестами або послідовні ГІТ. З цих варіантів модель продемонструвала більшу підтримку – виходячи з економічної ефективності – двоетапного підходу, де спочатку проводиться проба Манту, а потім, для підтвердження позитивності, гамма-інтерферон-тест. Члени ГРН також підтримали цей висновок на підставах клінічної корисності та здійсненності.

В оцінених дослідженнях ГІТ показують сильнішу кореляцію з дією ТБ, ніж проби Манту. Дискордантність між позитивною пробою Манту і негативним ГІТ більшою частиною можна пояснити раніше проведеною вакцинацією БЦЖ. ГРН погодилася, що за відсутності подовжніх досліджень хорошої якості відносна перевага ГІТ над пробою Манту у визначенні потреби в лікуванні латентної інфекції не є певною. Проте група надала рекомендації щодо груп населення, для яких, на її думку, ГІТ мають явну перевагу, особливо у випадках, де ГІТ зменшуватимуть невизначеність діагнозу за пробами Манту.

Для інших груп, таких як в'язні/персонал тюрем і будинки для людей похилого віку, додаткова доказова база не оглядалася. Проте, на думку ГРН, ці тести мають бути так само результативними, як і для будь-яких інших дорослих.

5.1.9. Доказові твердження

Результати тестів і дія туберкульозу

В одному британському дослідженні{17} здорових дорослих пацієнтів у закладі відстеження контактів результати ГІТ (аналіз ESAT-6 за методикою ELISPOT) мали сильний позитивний зв'язок зі збільшенням інтенсивності контакту (СШ 9,0 на одиницю збільшення інтенсивності, ДІ 95%, 2,6-31,6, p=0,001), тоді як результати проби Манту мали слабкіший зв'язок з інтенсивністю контакту (СШ 1,9, ДІ 95%, 1,0-3,5, p=0,05). (**2**)

У дослідженні{11} учнів тієї ж британської школи, що й в індексному випадку, віком 11-15 років шанси на позитивний результат тесту для кожного збільшення по чотирьох стратифікованих групах дії збільшувалися у 2,78 рази (ДІ 95%, 2,22-3,48, p<0,0001) для ГІТ (ESAT-6/CFP10 ELISPOT) і у 2,33 рази (ДІ 95%, 1,88-2,88, p<0,0001) – для проби Манту. ГІТ набагато краще корелював зі збільшенням дії по чотирьох зазначених групах, ніж проба Манту (p=0,03). Шанси на позитивний результат ГІТ зростали у 2,51 рази (ДІ 95%, 1,58-3,99, p<0,0001) з кожним тижнем безпосередньої дії, що було значно вище (p=0,007), ніж для проби Манту (СШ 1,30, ДІ 95%, 1,10-1,54, p=0,002). (**2**)

Серед контактів індексних випадків у Гамбії{13} зі збільшенням дії *M. tuberculosis* відсоток учасників, які показали позитивну пробу Манту й негативний результат ГІТ (ESAT-6/CFP-10 ELISPOT), збільшився з 11% тих, хто спить в окремому будинку від індексного випадку, до 32% тих, хто спить в одній кімнаті з індексним випадком (p<0,001). (**3**)

Серед контактів індексного випадку в італійському пологовому будинку{19} шанси на позитивний результат тесту для кожного збільшення по чотирьох стратифікованих групах дії (від відсутності помітного контакту до контактів удома) зростали у 1,93 рази (ДІ 95%, 1,11-3,35, p=0,020) для ГІТ (аналіз ESAT-6/CFP-10 ELISPOT), але для проби Манту значної кореляції не спостерігалося. (**3**)

У Кореї, де вакцинація БЦЖ є обов'язковою, {15} в одному дослідженні було встановлено, що шанси на позитивний результат тесту у розрахунку на одиничне збільшення дії по чотирьох групах зростали у 5,31 рази (ДІ 95%, 3,62-7,79) для ГІТ (QuantiFERON-TB Gold) і у 1,52 рази (ДІ 95%, 1,2-1,91) для проби Манту (p<0,001). (**2**)

Результати тестів і статус БЦЖ

Здорові дорослі у закладі відстеження контактів у Великій Британії{17} мали результати ГІТ(аналіз ESAT-6 за методикою ELISPOT), які не корелювали зі статусом вакцинації БЦЖ, тоді як результати проб Манту з набагато більшою вірогідністю були позитивними у контактів, вакцинованих БЦЖ (СШ 12,1, ДІ 95% 1,3-115,7, p=0,03). (**2**)

В учнів тієї ж британської школи, що й в індексному випадку{11}, віком 11-15 років результати ГІТ (ESAT-6/CFP10 ELISPOT) не показали значного зв'язку зі статусом вакцинації БЦЖ, проте діти, щеплені БЦЖ з набагато більшою вірогідністю мали вищі показники проби Гіффа, ніж невакциновані діти (p=0,002). (**2**)

У британському дослідженні{16} здорових домашніх контактів і здорових контрольних учасників, які не зазнали дії ТБ, клітини, що секретують гамма-інтерферон, специфічні до пептидів (ESAT-6), були виявлені у 85% здорових домашніх контактів, які показали позитивний результат туберкулінового тесту. Жоден з контрольних учасників, які не зазнали дії ТБ, не відреагував на цей ГІТ, навіть при тому, що всі контрольні учасники, які не зазнали дії ТБ, були вакциновані БЦЖ. (**3**)

Студенти-медики австралійського походження (або народжені в іншій країні з низьким рівнем поширеності ТБ) з негативною пробою Манту{14} і без вакцинації БЦЖ та відомого контакту з джерелом ТБ, були вакциновані БЦЖ, а через п'ять місяців знов перевірені. Рівні гамма-інтерферону, стимульовані ESAT-6 (за допомогою тесту ESAT-6 QuantiFERON), були дуже низькими або невизначуваними в усіх студентів як до, так і після вакцинації. З цих студентів у 46% реакція Манту становила 0-4 мм, а у 54% - 5 мм та більше. У 13 відсотків результат дорівнював 10 мм та більше. Згідно з чинними в Австралії правилами один студент із

результатом 16 мм був визначений як такий, у якого проба Манту дає підстави вважати наявність інфекції *M. tuberculosis*. (**3**)

Під час спалаху ТБ у Данії учні старшої школи{9}, які мали інтенсивні контакти з індексним випадком і не були вакциновані БЦЖ, показали узгодженість між результатами проби Манту та ГІТ (QuantiFERON-TB Gold) на рівні 93% (ДІ 95%, 86-100%). У групі з низьким рівнем контактів це становило 95% (ДІ 95%, 88-102%), а загальна узгодженість між двома тестами становила 94% (ДІ 95%, 89-99%) для всіх об'єктів, яким були проведені тести. Значення каппа становило 0,866, що означає високу узгодженість між двома тестами. (**3**)

В італійському дослідженні{19} контактів індексного випадку в пологовому будинку результати ГІТ (ESAT-6/CFP-10 ELISPOT) виявилися незалежними від статусу вакцинації БЦЖ. (**3**)

В італійському дослідженні ГІТ приписувалися лікарями стаціонарним або амбулаторним хворим без впливу з боку дослідників.{12} Після виключення невизначених результатів узгодженість між результатами ГІТ (QuantiFERON-TB Gold) і проб Манту виявилася значно нижчою серед вакцинованих пацієнтів, ніж серед невакцинованих (41,5% проти 80,3%, $p<0,0001$). (**3**)

В дослідженні медичних працівників, проведеному в Індії{18} (де спостерігається високий рівень поширеності нетуберкульозних мікобактерій), вакцинація БЦЖ не була пов'язана з позитивністю результатів проб Манту або ГІТ (QuantiFERON-TB Gold). (**3**)

Невизначені результати тестів

В італійському дослідженні{12} встановлено, що невизначені результати ГІТ (QuantiFERON-TB Gold) дуже надмірно представлені у пацієнтів із негативною пробою Манту (28,6% проти 6,6% у туберкулінпозитивних пацієнтів, $p<0,001$) і частіше зустрічаються у пацієнтів, які проходять імуносупресивну терапію, ніж у тих, хто таке лікування не проходить (СШ 3,35, ДІ 95% 1,84-6,08, $p<0,0001$). Імуносупресивна терапія була визначена як протиракова ХТ, прийняття системних стероїдів або препаратів проти фактору некрозу пухлини альфа на момент тестування. (**3**)

5.1.10. Економіка медичної допомоги – 2006 р.

Модель прийняття рішень використовувалася для порівняння очікуваної економічної ефективності чотирьох стратегій тестування ЛТІ в контексті програми відстеження контактів в Англії та Уельсі. Порівнювалися наступні стратегії:

- проба Манту/ГІТ;
- проба Манту з наступним ГІТ для пацієнтів із позитивною пробою Манту;
- без тестів (тільки інформування і консультація).

Припускалося, що лікування проводиться за чинними правилами, з відповідною терапією для тих, у кого діагностовано активний ТБ або підтверджено тестами латентний ТБ, та необхідною вакцинацією БЦЖ для інших. В аналізі не порівнювалися різні типи шкірних тестів або ГІТ.

Дана модель є деревом рішень, яке не враховує динаміку передачі захворювання у групі населення. Замість цього для простоти припускалося, що кожний первинний випадок активного захворювання пов'язаний з фіксованою кількістю вторинних випадків. Ймовірно, це є доречним припущенням при порівнянні тестів із схожою чутливістю, тому що абсолютна різниця у хибних негативних результатах і, отже, у можливостях передачі всередині спільноти, буде малою. Разом з тим, оцінки відносної економічної ефективності відстеження контактів як такого є менш стійкими, тому до них слід ставитися з обережністю.

Були зроблені різні припущення щодо епідеміології та ймовірної конкордантності з програмами тестування і лікування. Слід зазначити, однак, що ці фактори змінюватимуться з контекстом відстеження контактів. Крім того, має місце відчутна невизначеність щодо відносної точності проби Манту та ГІТ, а також стосовно деяких інших параметрів моделі. Всюди, де можливо,

вхідні параметри та припущення основувалися на емпіричних доказах, але деякі ключові параметри оцінювалися економістом у галузі охорони здоров'я та ГРН.

Економічна ефективність стратегій тестування при відстеженні контактів

Економічний аналіз за базовим варіантом дає підстави вважати, що двоетапна стратегія (проба Манту/ГІТ) потрапляє у діапазон, який зазвичай вважається «економічно ефективним», приблизно 26000 ф.ст. на 1 отриманий РЖСЯ. Порівняно з ним ГІТ не є економічно ефективним (понад 150000 ф.ст. на отриманий РЖСЯ). Проба Манту є як менш результативною, так і більш дорогою, ніж усі інші варіанти (щодо неї має місце «переважання»).

Варіація в оптимальній стратегії в контексті відстеження контактів

Результати економічного аналізу сильно залежали від контексту схеми відстеження контактів – при когорті контактів з більш високим ризиком очікувані вигоди завчасної діагностики активних випадків, лікування ЛТІ та вакцинації будуть більшими. При рівні поширеності приблизно менше 10% жодна зі стратегій тестування є економічно ефективною. При проміжних рівнях поширеності (приблизно від 10% до 40%) економічно ефективною є двоетапна стратегія «проба Манту/ГІТ». При поширеності вище 40% найбільш економічно ефективним варіантом є власне ГІТ.

Табл. 25. Економічна ефективність діагностичних стратегій

Поширеність інфекції	Стратегія	Витрати (£)	Ефект (втрата РЖСЯ)	КЕДВ[7] (£ на 1 отриманий РЖСЯ)
0	Без тестів	£31	0,00409	–
	Проба Манту/ГІТ	£58	0,00394	£178835
	ГІТ	£102	0,00394	(Переважання)
	Проба Манту	£139	0,00404	(Переважання)
10%	Без тестів	£191	0,02533	–
	Проба Манту/ГІТ	£240	0,02323	£23351
	ГІТ	£282	0,02290	£126813
	Проба Манту	£314	0,02310	(Переважання)
20%	Без тестів	£351	0,04658	–
	Проба Манту/ГІТ	£423	0,04252	£17575
	ГІТ	£463	0,04185	£60073
	Проба Манту	£489	0,04217	(Переважання)
30%	Без тестів	£512	0,06782	–
	Проба Манту/ГІТ	£605	0,06182	£15553
	ГІТ	£643	0,06081	£38081
	Проба Манту	£664	0,06123	(Переважання)
40%	Без тестів	£672	0,08907	–
	Проба Манту/ГІТ	£788	0,08111	£14522
	ГІТ	£824	0,07976	£27132

[7] КЕДВ – коефіцієнт ефективності додаткових витрат

	Проба Манту	£838	0,08029	(Переважання)
50%	Без тестів	£832	0,11031	–
	Проба Манту/ГІТ	£970	0,10040	£13898
	ГІТ	£1005	0,09872	£20578
	Проба Манту	£1013	0,09936	(Переважання)

Невизначеність щодо оптимальної стратегії тестування при відстеженні контактів

У результатах економічного аналізу мав місце високий ступінь невизначеності. Результати були дуже чутливі до припущень щодо відносної точності двох типів тестів, ризику існуючого і майбутнього ТБ у когорті, рівня передачі ширшому населенню, а також до очікуваної чистої вигоди уникнення кожного активного випадку ТБ.

5.1.11. Від доказів до рекомендацій

ГІТ продемонстрували незначні докази того, що на них впливає раніше зроблене щеплення БЦЖ, показавши при цьому сильнішу кореляцію з категоріями дії, ніж проби Манту. Це було видно у групах із низьким рівнем поширеності, серед побутових контактів та у ситуаціях спалахів. Специфічність ГІТ виглядала кращою, а потенціал для хибних позитивних результатів був меншим. Ані для проб Манту, ані для ГІТ визначити відсоток хибних негативних результатів було неможливо. У деяких людей з хибними негативними результатами розвиватиметься активний ТБ, що зменшить економічну ефективність вакцинації та лікування ЛТІ.

Перспективні дослідження осіб з латентним ТБ (діагностованим позитивними ГІТ), виявлених при відстеженні контактів і скринінгу новоприбулих, ще не проведені, тому неможливо визначити, в якої частки таких осіб розвинулося клінічне захворювання.

Економічне моделювання проводилося для різних стратегій – від відсутності будь-яких дій до двоетапної стратегії, яка включала пробу Манту з наступними гамма-інтерферон-тестами або послідовні ГІТ. З цих варіантів модель продемонструвала більшу підтримку – виходячи з економічної ефективності – двоетапного підходу, де спочатку проводиться проба Манту, а потім, для підтвердження позитивності, гамма-інтерферон-тест. Члени ГРН також підтримали цей висновок на підставах клінічної корисності та здійсненності.

РЕКОМЕНДАЦІЇ – Часткове оновлення, 2011 р.

Ці рекомендації оновлюють і замінюють Рекомендацію 1 з Клінічної настанови 33.

Діагностика латентного туберкульозу

Рекомендація 1. Пропонувати пробу Манту згідно з «Зеленою книгою»[8] для діагностики латентного ТБ у людей, які:

- мають вік 5 років і старше та перебувають у побутовому контакті з хворими на активну форму ТБ;
- перебувають у непобутовому контакті (в іншому близькому контакті, наприклад, на підприємствах і в школах).

Рекомендація 2. Розглядати питання проведення ГІТ для осіб, у яких проба Манту показує позитивні результати, або осіб, для яких проба Манту може бути менш достовірною, наприклад, вакцинованих БЦЖ.

[8] У цій Настанові «Зелена книга» - це публікація 2006 р. 'Immunisation against infectious disease', видана Міністерством охорони здоров'я (її можна знайти на веб-сайті http://www.dh.gov.uk). «Зелена книга» містить відомості про людей, які можуть мати ослаблену реакцію на туберкуліновий шкірний тест.

Рекомендація 3. Якщо результати проби Манту не дозволяють зробити остаточний висновок, направляти особу до спеціаліста з ТБ.

Коментар робочої групи: *Критерії щодо оцінки проби Манту, диференційної діагностики інфекційної та поствакцинальної алергії та визначення груп ризику за результатами проби Манту висвітлені в нормативних документах МОЗ України. Однак, складнощі інтерпритації реакції на пробу Манту пов'язані з великою кількістю антигенів, що входять до складу туберкуліну, дійсно утруднюють діагностику туберкульозної інфекції, що визнано в усьому світі. Тому в наданих рекомендаціях та багатьох сучасних міжнародних рекомендаціях запропоновані тести з високоспецифічними білками ESAT та CFP. В Україні такий тест почали застосовувати у вигляді внутрішньошкірного тесту з алергеном туберкульозним рекомбінантним (далі - АТР). Методичне керівництво за проведенням тесту здійснює лікар-фтизіатр.*

Коментар робочої групи*: Члени РГ визнали за доцільне послатися у даному контексті ще на одне джерело, яке підтверджує доцільність наведених вище підходів до проби Манту та ГІТ для діагностики латентної інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб:*

British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011

Туберкулінодіагностика

За допомогою туберкулінодіагностики можна виявити пацієнтів з ЛТІ, проте є велика питома вага ВІЛ-позитивних пацієнтів з хибно негативним результатом тесту, особливо серед тих, у яких кількість CD4 клітин є низькою. У пацієнтів зі СНІДом або при кількості CD4 клітин менше 200/мл чутливість тесту складає лише 0-20%. Хибно позитивний результат може бути після БЦЖ вакцинації. Деякі данні стверджують, що комбінація інтерферонового тесту і туберкулінодіагностики підвищує чутливість. Ми не рекомендуємо рутинне використання туберкулінодіагностики.

Інтерферонові тести

ВІЛ-інфіковані особи з ЛТІ зі значно вищою ймовірністю схильні до прогресування інфекції в активний туберкульоз, ніж ВІЛ неінфіковані особи. Таким чином, виявлення і лікування ЛТІ є важливим заходом.

На даний час доступними є тести крові, які вимірюють Інтерферон-γ, що вивільнюється їх Т-лімфоцитами після стимуляції високоспецифічними антигенами Mycobacterium tuberculosis (такі як ESAT-6) фільтрат білку культури (CFP-10). На даний час доступні комерційні тести, такі як T-spot.TB та QantiFERON. Обидва тести схвалені для діагностики ЛТІ для ВІЛ-негативних осіб. Існує деяка різниця між цими двома тестами, хоча загалом на них не впливає попередня вакцинація БЦЖ і інфікування більшістю інших мікобактерій (важливим для Великобританії є виключення інфікування Micobacterium Cansasii). Ці методи не ліцензовані для діагностики активного ТБ, хоча вони можуть бути позитивними в цих випадках також (тому що вони визначають імунну відповідь хазяїна на мікобактеріальну інфекцію).

Існують обмежені дані щодо їх застосування у ВІЛ інфікованих осіб, проте дослідження стверджують, що інтерферонові проби є більш специфічними, ніж туберкулінодіагностика, особливо у БЦЖ-вакцинованих осіб. В цьому напрямку розпочалися дослідження.

Ці тести також показали, що їх чутливість більш надійна при низькій кількості CD4 клітин, у порівнянні з туберкулінодіагнотикою, хоча нижня межа досі не встановлена. Їх переваги також включають одноразове дослідження крові, що не потребує повторного візиту пацієнта для зчитування результатів і не потребують зберігання в умовах холодового ланцюга. Однак, зразки крові потребують обробки за визначений час і невизначені результати більш характерні для ВІЛ-позитивних пацієнтів, ніж для ВІЛ-негативних. Вони також більш вартісні, ніж туберкулінові тести, хоча можуть зекономити робочий час працівників. T-spot тест може мати

переваги над quantiFERON, тому що кількість лімфоцитів, що використовується у тесті, є стандартизованою.

Цей напрямок досліджень швидко розвивається, проте, керуючись сучасними даними, ми радимо використовувати інтерферонові тести частіше, ніж туберкулінодіагностику для скринінгу ВІЛ позитивних осіб з метою діагностики ЛТІ.

Якщо у пацієнтів підозрюють активний ТБ, інтерферонові тести не повинні використовуватися як для підтвердження діагнозу, так і його скасування. Якщо тест був виконаний, результат слід інтерпретувати, керуючись клінічною картиною, мікробіологічними даними і розумінням обмеження цих проб у даній популяції пацієнтів.

WHO Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings, 2011

За даними даного документу (2.3.1 Туберкулінова шкірна проба (ТШП) та профілактичне лікування ізоніазідом (ПЛІ)):

ТШП спирається на компетентну імунну реакцію для виявлення людей з латентною інфекцією МБТ. Результати багатьох досліджень серед ЛЖВ демонструють, що ПЛІ більш ефективне у пацієнтів з позитивним результатом ТШП, ніж у пацієнтів з негативним результатом. [Akolo C et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 1:CD000171]. Крім того, використання ТШП дозволяє скоротити кількість пацієнтів, які отримують ПЛІ, та кількість осіб, яких потрібно лікувати для профілактики 1 випадку активного ТБ. Деякі дослідження вказують на економічну ефективність застосування ТШП.
ВООЗ рекомендує національним програмам розглянути можливість використання цієї проби в перспективі як можливого додаткового методу з метою реалізації програми ПЛІ.

Новоприбулі з країн із високим рівнем захворюваності

Рекомендація 4. Пропонувати пробу Манту дітям віком 5-15 років. При позитивному результаті зробити ГІТ.

Рекомендація 5. Пропонувати людям віком 16-35 років або тільки ГІТ, або подвійну стратегію. Для людей старших за 35 років ураховувати індивідуальні ризики та переваги ймовірного наступного лікування, перш ніж пропонувати тестування. (Щодо інших груп, наприклад, осіб з ослабленим імунітетом, див. інші розділи.)

Коментар робочої групи:

РГ зауважує, що дана рекомендація торкається тільки «новоприбулих» і прирівняних до них груп дорослого населення з підвищеним ризиком захворювання (групи «медичного» та «соціального» ризику)

Рекомендація 6. Пропонувати пробу Манту як первинний діагностичний тест ЛТІ у дітей молодших за 5 років, які нещодавно прибули з країн з високим рівнем захворюваності. Якщо первинний тест є позитивним (ураховуючи відомості щодо БЦЖ):

- направити до спеціаліста з ТБ на предмет виключення активного захворювання та
- розглянути питання про лікування латентного ТБ.

Діти, які перебувають у побутовому контакті, віком 2-5 років

Щодо дітей менше 2 років див. **Р.83 – 85.**

Рекомендація 7. Пропонувати пробу Манту як первинний діагностичний тест ЛТІ у дітей, які перебувають у побутовому контакті, віком 2 – 5 років. Якщо первинний тест позитивний, то, враховуючи відомості щодо БЦЖ:

- направити до спеціаліста з ТБ на предмет виключення активного захворювання та
- розглянути питання про лікування латентного ТБ.

Коментар робочої групи:

РГ звертає увагу на необхідність при оцінці позитивної проби Манту у дітей 2 – 5 років враховувати факт вакцинації БЦЖ, а також на те, що застосування проби Манту у дітей 2 – 5 років пропонується лише за встановленим фактом їх контакту з хворим на активний ТБ.

Рекомендація 8. Якщо первинна проба Манту негативна, але дитина контактує з хворим на ТБ, позитивним за мазком мокротиння, запропонувати через 6 тижнів ГІТ і повторити пробу Манту для підвищення чутливості (для зменшення хибних негативних результатів).

Контакти – ситуація спалаху

Рекомендація 9. У ситуації спалаху захворювання, коли може бути необхідним скринінг великої кількості людей, розглянути проведення одного ГІТ для осіб віком 5 років і старше.

Коментар робочої групи:

Уточнення: маються на увазі «позапобутові» потенційні контакти з хворими на активний ТБ (у колективах або на територіях, де рівень захворюваності перевищує середній у 2 та більше разів).

З огляду на високий рівень інфікованості дорослого населення в Україні (понад 80%) члени РГ не вважають доцільним застосування до них даної рекомендації (тільки для дітей та підлітків).

Також РГ, з огляду на відсутність державної реєстрації в Україні та високу вартість ГІТ, пропонує МОЗУ розглянути можливість застосування для таких скринінгів за епіпоказниками тесту «Діаскін», який виробляється та застосовується у Росії.

Відповідно до нових рекомендацій ВООЗ щодо діагностики туберкульозу у дітей («Керівництво з організації лікування туберкульозу у дітей для національних програм боротьби з туберкульозом – 2-ге вид, 2014 рік»:

Скринінг та лікування контактних осіб

Мета скринінгу та лікування контактних осіб

Основні цілі скринінгу та лікування контактних осіб мають два аспекти: по-перше, виявити контактних осіб різного віку з недіагностованою туберкульозною хворобою серед контактів індекс-випадку, і по-друге, забезпечити профілактичну терапію для контактних осіб без туберкульозної хвороби, які схильні до розвитку захворювання після недавньої інфекції. Для дітей, які перебувають в близькому контакті з туберкульозним хворим, це охоплює:

- усіх дітей віком до 5 років; та
- ВІЛ-позитивних дітей будь-якого віку.

Рекомендація 18

Клінічна оцінка побутових і близьких контактів з джерелом активного туберкульозу має бути зроблена на основі ризику зараження або розвитку активного туберкульозу або потенційних наслідків хвороби, якщо вона розвивається. Пріоритет повинен бути наданий контактним особам, які є:

- **дітьми з симптомами, що вказують на туберкульоз,**
- **дітьми <5 років,**
- **дітьми з відомим або підозрюваним імунодефіцитом (особливо тими, хто живе з ВІЛ) та**
- **контактами дітьми з індекс-випадками МРТБ або РРТБ (підтвердженими або підозрюваними)**

(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Джерело: Рекомендація щодо дослідження контактів осіб із заразною формою туберкульозу в країнах з низьким і середнім рівнем доходів. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012 р. (WHO/HTM/TB/2012.9)

Скринінг контактів є механізмом активного або інтенсивного виявлення випадків захворювання і рекомендується різними установами, включаючи ВООЗ (*12-14*). Раннє виявлення захворювань серед контактних осіб може знизити тяжкість захворювання – тим самим поліпшуючи результати – і наступні рівні передачі. Якщо індекс-випадком є дитина, рекомендується, щоб скринінг контактів охоплював заходи по виявленню ймовірного джерела захворювання.

Діти раннього віку, які проживають в близькому контакті з джерелом захворювання на легеневий туберкульоз з позитивним результатом мікроскопії мазка, піддані особливому ризику зараження і захворювання на туберкульоз. Ризик зараження є найбільшим, якщо контакт є близьким і тривалим (наприклад, контакт немовляти або малюка з матір'ю або іншим вихователем в родині). Ризик розвитку захворювання після зараження набагато більший для немовлят і маленьких дітей віком до 5 років (*15*). Якщо хвороба розвивається, це зазвичай відбувається протягом 1 року інфекції, але у немовлят може бути запізнення на кілька тижнів. Діти будь-якого віку, які мають побутові контакти з індекс-випадками МРТБ, піддаються особливо високому ризику зараження МРТБ, і тому їх швидке обстеження і, при необхідності, лікування є важливим (9). Див. також Розділ 7 щодо лікування медикаментозно-стійкого туберкульозу у дітей.

Рекомендація 19

Рекомендовано, щоб розслідування контактів проводилося щодо побутових і близьких контактів, коли індекс-випадок має будь-яку з наступних характеристик:

- **легеневий туберкульоз з позитивним результатом мікроскопії мокротиння,**
- **МРТБ або РРТБ (підтверджений або підозрюється);**
- **людина, яка живе з ВІЛ;**
- **дитина <5 років**

(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Джерело: *Рекомендація щодо дослідження контактів осіб із заразною формою туберкульозу в країнах з низьким і середнім рівнем доходів*. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012 р. (WHO/HTM/TB/2012.9)

Рекомендація 20

Розслідування контактів може проводитись щодо побутових і близьких контактів всіх інших індекс-випадків легеневого туберкульозу на додаток до індекс-випадків, охоплених Рекомендацією 19

(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Джерело: *Рекомендація щодо дослідження контактів осіб із заразною формою туберкульозу в країнах з низьким і середнім рівнем доходів. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я 2012 р.* (WHO/HTM/TB/2012.9)

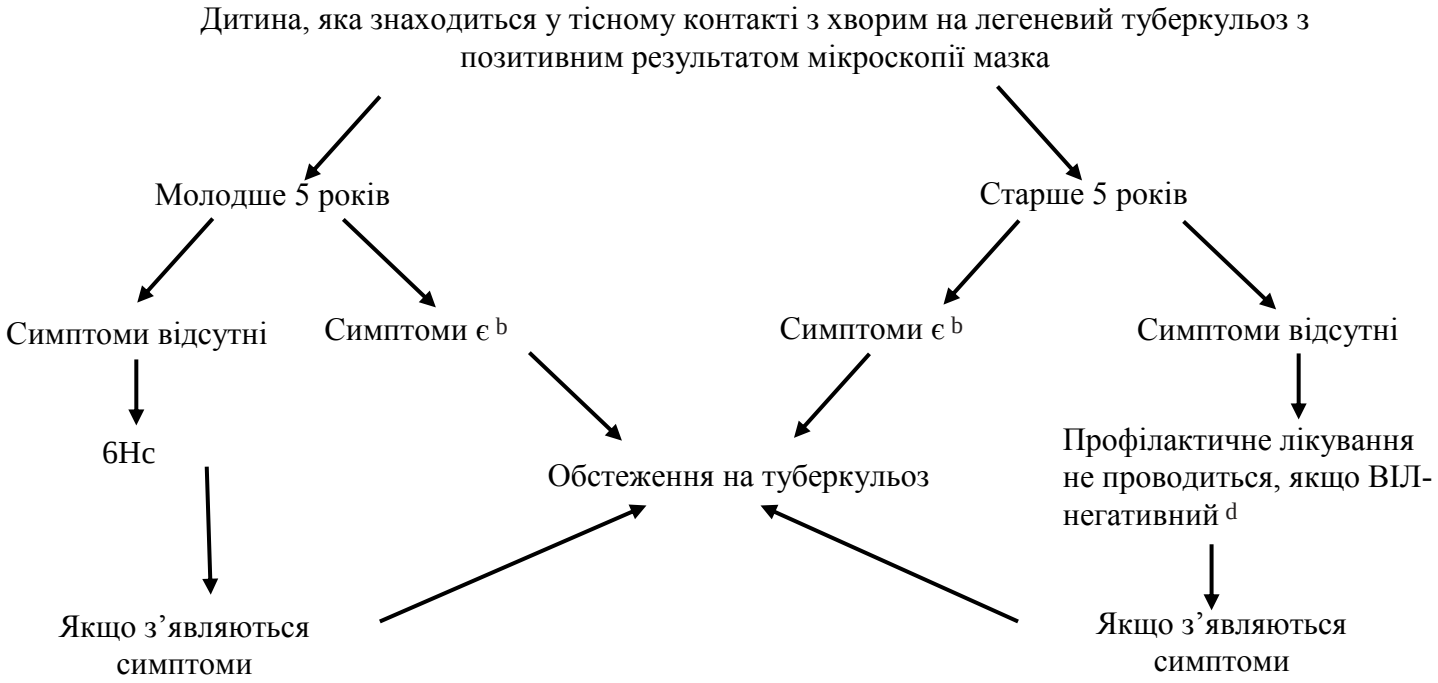
В умовах обмежених ресурсів скринінг контактів осіб з позитивним результатом мікроскопії мокротиння має пріоритет; хворі з позитивним результатом мікроскопії мокротиння найбільш ймовірно передають інфекцію з ризиком зараження. НПТ можуть включити контакти всіх індекс-випадків туберкульозу для скринінгу залежно від наявних ресурсів.

В деяких районах скринінг контактів дітей охоплює ТШП для виявлення інфекції та проведення рентгену грудної клітки (рентгенографія) з метою скринінгу захворювання. Однак рутинна оцінка контактів, підданих ризику, не вимагає рентгенографії грудної клітки або ТШП. Ці тести мають обмеження і часто недоступні або неможливі в країнах з низьким і середнім рівнем доходів. За відсутності ТШП або рентгенографії клінічного обстеження самого по собі досить, щоб вирішити, чи є контакт безсимптомним або симптоматичним.

Рисунок 1 показує простий алгоритм, який може бути застосований в будь-яких умовах і вимагає інформацію тільки про вік, ВІЛ-статус і наявність або відсутність симптомів (16). Симптоматичний підхід означає, що скринінг може проводитись медичними працівниками на периферійному рівні: доступ до медичних установ на районному рівні не потрібний. Тільки симптоматичні контакти можуть потребувати направлення до закладів вторинного рівня для подальшої оцінки. Недавні дослідження в галузі скринінгу контактів дитини з хворими на туберкульоз на основі симптомів показують, що ця стратегія лікування контактних осіб є

безпечною і більш реальною, ніж скринінг контактів на основі діагностичного тесту в умовах обмежених ресурсів (17).

Рисунок 1. Підхід до лікування контактних осіб на основі симптоматичного скринінгу



[a] Як зазначалося в Главі 3, всіх дітей з діагнозом туберкульозу слід своєчасно лікувати і реєструвати в НПТ.

[b] При підозрі на туберкульоз – див. Главу 3.

[c] Ізоніазид 10 мг/кг (7−15 мг/кг) щоденно протягом 6 місяців.

[d] Якщо ВІЛ-позитивний, ізоніазид призначається щоденно протягом 6 місяців незалежно від віку.

[e] Якщо у дитини діагностовано туберкульоз, призначається протитуберкульозне лікування і дитина реєструється в НПТ. Якщо захворювання на туберкульоз виключається, розглядається прийнятність дитини щодо ПЛІ.

Профілактичне лікування ізоніазидом

Рекомендація 21

Діти <5 років, які мають побутові або близькі контакти з особами, хворими на туберкульоз, і які після відповідного обстеження виявляються такими, що мають туберкульоз, повинні отримувати ПЛІ протягом 6 місяців (10 мг/кг на день, діапазон 7-15 мг/кг, максимальна доза 300 мг/день)

(Настійна рекомендація, висока якість доказів)

Джерело: *Рекомендації щодо дослідження контактів осіб із заразною формою туберкульозу в країнах з низьким і середнім рівнем доходів. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012 р*. (WHO/HTM/TB/2012.9)

Профілактична терапія призначається для безсимптомних контактних осіб або контактних осіб, в яких туберкульозна хвороба була виключена, якщо контактній особі менше 5 років або ця людина живе з ВІЛ (незалежно від віку). Профілактична терапія для маленьких дітей, уражених туберкульозною інфекцією, у яких ще не розвився туберкульоз, значно знижує ймовірність захворювання на туберкульоз, яке розвивається в дитинстві (18).

Хоча це лікування називається «профілактичною терапією», це, насправді, лікування латентної туберкульозної інфекції. Зазвичай рекомендується режим профілактичної терапії ізоніазидом 10 мг/кг (7-15 мг/кг) щодня протягом 6 місяців, звідси назва - профілактична терапія ізоніазидом (ПЛІ). З Глобального фонду лікарських засобів (GDF) можна отримати лише ізоніазид в таблетках для розсмоктування, 100 мг (19).

Контроль слід здійснювати, принаймні, кожні 2 місяці до завершення лікування. Ризик резистентності до ізоніазиду у дітей, які отримують ПЛІ, не розвивається, навіть якщо діагноз активного туберкульозу помилковий (20, 21,22).

Хворі-джерела підозрюваної ВІЛ-інфекції і контактні особи

В умовах високої поширеності ВІЛ обстеження хворих на туберкульоз контактних осіб може мати важливе значення для виявлення туберкульозу та ВІЛ. Завжди важливо визначити ВІЛ-статус джерела інфекції і розглянути консультування і тестування на ВІЛ контактних осіб. В таких умовах дитина джерела інфекції піддана високому ризику зараження ВІЛ, а також M. tuberculosis.

Рекомендація 22

В умовах високої поширеності ВІЛ всі побутові і близькі контакти людей, хворих на туберкульоз, мають пройти консультування і тестування на ВІЛ

(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Джерело: *Рекомендація щодо дослідження контактів осіб із заразною формою туберкульозу в країнах з низьким і середнім рівнем доходів. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012 р*. (WHO/HTM/TB/2012.9

Рекомендація 23

В умовах низької поширеності ВІЛ всім побутовим і близьким контактам осіб, хворих на туберкульоз, які мають симптоми, притаманні захворюванню на туберкульоз, може бути запропоноване консультування і тестування на ВІЛ в рамках їх клінічної оцінки

(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Джерело: *Рекомендація щодо дослідження контактів осіб із заразною формою туберкульозу в країнах з низьким і середнім рівнем доходів*. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012 р. (WHO/HTM/TB/2012.9)

Рекомендація 24

Усі побутові контакти індекс-випадку, який є ЛЖВ, мають бути об’єктом консультування і тестування на ВІЛ

(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Джерело: Рекомендація щодо дослідження контактів осіб із заразною формою туберкульозу в країнах з низьким і середнім рівнем доходів. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012 р. (WHO/HTM/TB/2012.9)

Організація в рамках НПТ скринінгу та лікування дітей, які знаходяться в контакті з хворими туберкульозом

Скринінг близьких контактів та лікування рекомендовані більшістю НПТ, але рідко відбуваються в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де виникає більшість випадків захворювання на туберкульоз у дітей (23). Там немає необхідності створювати окрему інфраструктуру для підтримки скринінгу контактів та лікування: можна працювати в рамках існуючої структури НПТ і з підтримкою існуючих спеціалістів. Підхід до скринінгу на основі симптомів дозволяє здійснювати лікування контактних осіб на рівні громад, без необхідності в додаткових ресурсах.

Усі НПТ повинні мати письмові рекомендації щодо використання і підходів до розслідування контактів (12). Письмові стандартизовані протоколи та процедури повинні розроблятись і дотримуватись. Такі протоколи підвищують ефективність та уніфікованість розслідування контактів і дозволяють здійснювати постійну оцінку діяльності

Люди з ослабленим імунітетом

Рекомендація 10. Якщо підозрюється латентний ТБ у дітей з ослабленим імунітетом, направляти до спеціаліста з ТБ.

Рекомендація 11. Для людей з ВІЛ та кількістю CD4 менше 200 клітин/мм^3 пропонувати ГІТ і одночасно пробу Манту. Якщо будь-який з цих тестів позитивний:

- провести клінічну оцінку для виключення активного ТБ та

- розглянути питання про лікування латентного ТБ.

Коментар робочої групи:

З огляду на додані вище коментарі РГ до розділу «Діагностика латентного ТБ серед осіб з ослабленим імунітетом» члени групи не пропонують рутинне застосування для ВІЛ-інфікованих проби Манту (тільки ГІТ або його аналогів, у разі їх реєстрації в Україні).

Рекомендація 12. Для ВІЛ-інфікованих з кількістю CD4 200 – 500 клітин/мм^3 пропонувати тільки гамма-інтерферон-тест або ГІТ і одночасно пробу Манту. Якщо будь-який з цих тестів позитивний:

- провести клінічну оцінку для виключення активного ТБ та
- розглянути питання про лікування латентного ТБ.

Рекомендація 13. Для інших людей з ослаблених імунітетом пропонувати тільки гамма-інтерферон-тест або ГІТ і одночасно пробу Манту. Якщо будь-який з цих тестів позитивний:

- провести клінічну оцінку для виключення активного ТБ та
- розглянути питання про лікування латентного ТБ.

Медичні працівники

Рекомендація 14. Пропонувати пробу Манту новим працівникам NHS, які контактуватимуть з пацієнтами або клінічними матеріалами, якщо ці працівники:

- є новоприбулими з країн із високим рівнем захворюваності та
- не вакциновані БЦЖ (наприклад, якщо вони не мають рубця, інших документів або достовірної історії)[9].

Коментар робочої групи:

Уточнення: в Україні до працівників NHS слід відносити працівників протитуберкульозних закладів, перелік яких визначається МОЗУ.

Рекомендація 15. Якщо проба Манту негативна, див. у «Зеленій книзі» настанови з імунізації БЦЖ. Якщо проба Манту позитивна, запропонувати гамма-інтерферон-тест.

Коментар робочої групи:

З огляду на відсутність в Україні перспективи рутинного запровадження ГІТ у найближчі 5 років, а також беручи до уваги те, що до роботи у протитуберкульозному закладі допускаються лише раніше інфіковані (або вакциновані БЦЖ), члени РГ пропонують продовжити серед прцівників протитуберкульозних закладів встановлену законодавством практику проведення попередніх та періодичних профоглядів з метою виявлення активного ТБ.

Рекомендація 16. Пропонувати ГІТ новим працівникам NHS, які нещодавно прибули з країн із високим рівнем захворюваності або які мали контакт із пацієнтами в умовах із високим рівнем поширеності ТБ.

Рекомендація 17. Медичних працівників з ослабленим імунітетом слід перевіряти так само, як і інших людей з ослабленим імунітетом.

Важкодоступні групи

Рекомендація 18. Пропонувати людям з важкодоступних груп тільки гамма-інтерферон-тест.

Коментар робочої групи:

[9] Якщо є достовірні докази вакцинації БЦЖ, див. «Зелену книгу».

в Україні проводять щорічні внутрішньошкірні проби дітям з 4 до 14 років; крім туберкуліну застосовують Діаскін-тест (інтерферонові тести недоступні через відсутність відповідного обладнання).

З огляду на відсутність в Україні перспективи рутинного запровадження ГІТ у найближчі 5 років, а також приймаючи до уваги понад 80% рівень інфікованості населення (а у важкодоступних, здебільшого, соціально уразливих групах – ще вищий) та обмежені можливості щодо подальшого залучення таких осіб до лікування латентної інфекції, члени РГ вважають за доцільне продовжити серед таких контингентів населення встановлену законодавством практику проведення щорічних профоглядів з метою виявлення активного ТБ.

Враховуючи дані наукових досліджень, проаналізовані з позицій доказової медицини, та відповідні рекомендації міжнародних експертів щодо необхідності застосування ГІТ із застосуванням специфічних білків (ESAT 6, CFP 10), доцільно рекомендувати застосування аналогічного тесту - внутрішньошкірної проби з АТР ((білки ESAT 6 та CFP 10) для діагностики ЛТІ у осіб всіх вікових категорій. Тест зареєстрований і використовується в Україні. Доведена фармако-економічна ефективність застосування препарату. Виявлення випадку ТБ або ЛТІ із застосуванням внутрішньошкірного тесту коштує значно дешевшею, ніж застосування проби Манту. Значно зменшується кількість пацієнтів, яких скеровують до фтизіатра та кількість осіб з ЛТІ, які потребують профілактичного лікування та відповідного систематичного обстеження, що також скорочує витрати держави на ведення контингентів протитуберкульозних диспансерів.

***Примітка:** Препарат АТР для внутрішньошкірного введення являє собою поєднання білків ESAT 6 та CFP 10, які є ключовими білками, що визначають вірулентні властивості МБТ і утворюються при їх розмноженні в організмі. Дані білки не синтезуються вакцинним штамом БЦЖ, а також більшістю нетуберкульозних мікобактерій. Тому, на відміну від туберкуліну, тест не дає перехресної реакції на антигени штаму БЦЖ і більшості нетуберкульозних мікобактерій.*

АТР призначений для підвищення якості діагностики туберкульозної інфекції. Дія його базується на виявленні клітинної імунної відповіді (підвищеної чутливості сповільненого типу) на специфічні для МБТ антигени.

Тести з визначенням γ-інтерферону in vitro в Україні поки що не проводяться, і їх впроваження буде мати обмеження у зв'язку з тим, що постановка тестів in vitro *технічно складна, вартісна, потребує наявності спеціалізованої лабораторії, забору крові з вени та швидкої роботи з кров'ю, оскільки лімфоцити з часом втрачають свою активність, та потребує високої кваліфікації персоналу; мало ймовірно їх застосування при скринінгових обстеженнях в різних популяційних дослідженнях. ГІТ мають певні вікові обмеження. Крім того, проба дає змогу виявити лише один компонент імунологічної реакції, а саме γ-інтерферон, тоді як у шкірному тесті в реакції гіперчутливості сповільненого типу беруть участь всі клітини та медіатори імунологічної реакції. Проведені порівняльні дослідження ГІТ та внутрішньо шкірного тесту з АТР довели їх діагностичну рівноцінність та навіть деякі переваги останнього.*

Доцільність впровадження внутрішньошкірного тесту з АТР для діагностики туберкульозної інфекції обумовлена наступним:

Незважаючи на поступове зниження захворюваності на ТБ, в Україні залишається стан епідемії ТБ, зростає кількість хворих із резистентними до лікування формами захворювання та хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ. Велика кількість дорослих осіб, які виділяють МБТ, призводить до інфікування значної кількості дітей (до 7-річного віку інфіковано 52 %, у 16–18 років – майже 85 % дітей). Контингенти дітей гр.5.4 на кінець року щорічно складають 180 000 – 200 000.

Профілактична направленість охорони здоров'я України передбачає раннє виявлення туберкульозної інфекції у дітей. Раннє виявлення – це виявлення в ранньому періоді первинної туберкульозної інфекції (в період «віража» туберкулінових реакцій), оскільки саме в цей період

(та перші 2 роки після інфікування МБТ) найбільш висока захворюваність на ТБ (NHS, NICE, 2011). Проведення ХП в таких випадках дає змогу знизити захворюваність на ТБ у 5-7 разів (NHS, NICE, 2011). Раннє виявлення туберкульозної інфекції можливе лише при систематичному обстеженні дітей на ТБ у відповідності до існуючих в Україні нормативних документів. Такий підхід дає змогу стримувати епідемію ТБ в країні, оскільки багато форм ТБ починають розвиватися ще в дитинстві після первинного інфікування. Профілактичне обстеження дітей в Україні регламентовано Законом України про боротьбу із захворюванням на туберкульоз.

Єдиним методом раннього виявлення ТБ як в Україні, так і в світі, донедавна залишалась туберкулінодіагностика (проведення проби Манту). Метод застосовувався в світі майже 100 років. Однак, реакція Манту має і ряд недоліків, які були виявлені ще засновниками туберкулінодіагностики, головний із яких – велика кількість хибно-позитивних результатів, що потребує значних матеріальних ресурсів для обстеження та профілактичного лікування дітей із позитивною реакцією.

В останні роки у світі для діагностики ТБ почали активно застосовувати високоспецифічні білки, притаманні метаболічно активним (вірулентним) МБТ (ESAT 6 / CFP 10). Це стало можливим лише після розшифровки геному МБТ та розвитку новітніх технологій для синтезу вказаних білків.

Можливість використання рекомбінантних білків ESAT 6 та CFP 10 як реагентів для проведення тестів на ТБ була детально вивчена в лабораторіях США, Німеччини, Данії, Росії, інших країн та вивчалась в Україні. В Росії внутрішньошкірний тест з АТР застосовується, як обов'язковий для всіх контингентів протитуберкульозних диспансерів, та впроваджується замість проби Манту для масового обстеження дітей з 7 (після віку ревакцинації) до 18 років.

Сьогодні ці тести вважаються найбільш чутливими з усіх існуючих імунологічних тестів. Фармако-економічні дослідження чітко довели доцільність їх застосування у порівнянні з пробою Манту (Куликов А. Ю.,2009; Медников Б. Л., 2010 та ін.)

В Україні зареєстрований препарат АТР, який містить білки ESAT6 та CFP10 і застосовується для проведення внутрішньошкірного тесту. Постановка тесту ідентична постановці проби Манту і не потребує додаткових матеріальних ресурсів. Результат реакції оцінюють через 72 години. Оцінка результатів та показань для обстеження та лікування здійснюється іншим чином.

Тест із АТР слід рекомендувати для діагностики різних проявів туберкульозної інфекції, диференційної діагностики ТБ (Гр.5.5) у всіх вікових категоріях, особливо у дітей. Доцільно його використовувати у пацієнтів всіх груп диспансерного спостереження у фтизіатра при встановленні діагнозу та в динаміці лікування (I – IV), в т.ч., у дітей із ЛТІ (гр.5.4), залишковими змінами (гр.5.1), з контактів (гр.5.2), а також у дітей віком після 7 років і старших замість проби Манту для скринінгового обстеження на ТБ (до 7 років рекомендовано поки залишити проведення проби Манту, оскільки перед ревакцинацією БЦЖ в 7 років необхідно проводити пробу Манту). Такий підхід дозволить значно зменшити кількість дітей, які скеровуються до дитячого фтизіатра (в десятки разів), та значно зменшити кількість осіб, які отримують профілактичне лікування та поєднане з ним систематичне обстеження.

Туберкулінодіагностика в умовах епідемії ТБ в Україні здійснюється у відповідності до Закону України про боротьбу із захворюванням на туберкульоз, Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012 – 2016 роки", Наказу МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» та ін. чинних наказів МОЗ України.

5.2. Діагностика активного туберкульозу

5.2.1. Клінічний вступ

Ознаки та симптоми туберкульозу органів дихання

Первинний ТБ органів дихання часто не має симптомів, але про те, що інфікування відбулося, свідчить розвиток позитивного туберкулінового шкірного тесту або ГІТ крові. Найважливіший фактор у постановці діагнозу – відомості про нещодавні контакти з хворим на ТБ. Іноді конверсія туберкульозу супроводжується вузлуватою еритемою або фліктенкулярним кон'юнктивітом. Збільшені лімфатичні вузли средостіння як елемент первинного комплексу іноді можуть сдавлювати бронх або проривати у бронх, через що виникає ателектаз периферичної ділянки легенів або бронхіальне звуження, яке призводить до хрипів або закупорки бронху з дистальним вздуттям легень.{22}

У дітей з первинним ТБ такі симптоми, як зниження маси тіла або зниження маси тіла й кашель, є симптомами, пов'язаними з культурально підтвердженим ТБ. Проте, приблизно у половини дітей з первинним ТБ не буде жодних симптомів.

Вторинний ТБ на ранніх етапах може бути безсимптомним, проте незабаром розвиваються симптоми, які можуть бути конституціональними або респіраторними. Поширеними конституціональними симптомами є нездужання, втрата маси тіла, лихоманка, нічна пітливість. Найбільш поширений дихальний симптом – кашель, який спочатку є сухим та непродуктивним, а пізніше може стати продуктивним, у незначній частині випадків – з кровохарканням. Пізня ознака – задишка, яка, зазвичай, виникає лише тоді, коли істотна частина легенів зруйнована або має місце значний плевральний випіт. Біль у грудній клітці – відносно нечастий симптом, але він може бути плевритичним, якщо є периферичні ураження, або мати тупий характер, який погано локалізується.

Проведене у Судані дослідження, в якому позитивність мазка мокротиння класифікувалася за клінічними ознаками, показало, що численні грудні симптоми позитивно корелювалися з позитивністю мазка. Крім того, чим довше зберігаються симптоми, тим більше це пов'язано з позитивністю мазка мокротиння.{23} Порівняння «класичних» симптомів ТБ у пацієнтів із ТБ і без нього{24} узагальнено у табл. 26.

Табл. 26. Класичні симптоми туберкульозу

Симптом	ТБ (n=47)	Не ТБ (n=516)	Співвідношення шансів (ДІ 95%)
Кашель	81%	77%	1,27 (0.58–2.69)
Лихоманка	70	59	1,64 (0,85-3,15)
Втрата маси тіла	64	27	4,74 (2,53–8,86)[10]
Нічна пітливість	55	27	3,29 (1,79–6,04) [10]
Задишка	47	507	0,88 (0,48–1,60)
Біль у грудній клітці	27	26	1,08 (0,55–2,11)

Багатофакторний аналіз {25} показав, що наступні ознаки позитивно пов'язані з ТБ, підтвердженим культуральним дослідженням:

- наявність факторів ризику щодо ТБ або симптомів ТБ (СШ 7,9);
- позитивний шкірний тест на туберкулін (СШ 13,2);
- підвищення температури тіла (СШ 2,8);
- патологічні зміни у верхній долі легені на рентгенограмі грудної клітки (СШ 14,6);

а наступні ознаки мають негативну кореляцію з ТБ:

- задишка (СШ 0,2);
- тріск при фізикальному обстеженні грудної клітки (СШ 0,29).

Ознаки та симптоми позалегеневого туберкульозу

[10] значна різниця

ТБ може вражати майже кожну ділянку організму, а не тільки органи дихання, причому іноді можлива комбінація ТБ органів дихання та інших органів або комбінація ТБ одного чи декількох інших органів.{22} Як і при ТБ органів дихання, можуть бути системні та локальні симптоми. Втрата маси тіла найчастіше пов'язана з дисемінованим (у т.ч. міліарним) ТБ і ТБ шлунково-кишкового тракту. Лихоманка і нічна пітливість поширені при ПЗТБ (дисемінованому, у т.ч. міліарному ТБ та ТБ шлунково-кишкового тракту), але не поширені при ТБ інших органів (периферичних лімфатичних вузлів, кісток і суглобів, сечостатевої системи). ТБ слід враховувати у диференційній діагностиці лихоманки неясного ґенезу, особливо у народжених за кордоном та/або представників етнічних меншин.

Оскільки можливих уражених ТБ органів, не пов'язаних з органами дихання, багато, то симптоми ТБ розглядаються нижче окремо по всіх відповідних органах.

Ознаки та симптоми туберкульозу лімфатичних вузлів

Майже половина усіх випадків ПЗТБ в Англії та Уельсі припадає на ТБ периферичних лімфатичних вузлів, переважно шийних.{26},{27} Збільшення лімфатичних вузлів при ТБ, зазвичай, відбувається поступово й безболісно, але при швидкому збільшенні може виникати біль. Звичайна відсутність еритеми та запалення становить класичний «холодний абсцес». Спочатку вузли є окремими та твердими, але потім, у міру розвитку некрозу, можуть зливатися та почати флюктуювати; можуть спостерігатися прориви шкіри, формуватися свищі та поверхневі виразки. Стійку лімфаденопатію тривалістю понад чотири тижні в інших осіб, ніж білі, які народжені у Великобританії, слід розглядати як ТБ, поки не буде доведено й належним чином досліджено інше.

Ознаки та симптоми туберкульозу кісток і суглобів

На ТБ кісток і суглобів припадає приблизно 10 – 15 % усіх випадків ТБ, не пов'язаного з органами дихання; приблизно 50 % з них стосується хребта й 50 % - інших кісток і суглобів.{28},{29}

При ТБ хребта найпоширенішим симптомом є біль, який може супроводжуватися локальною болючістю або незначним кіфозом. Сильніший кіфоз виникає, коли хвороба починає прогресувати. Можуть розвиватися паравертебральні абсцеси, котрі можуть виглядати як утворення на попереку або як псоас-абсцес, який направлений нижче паху або спричиняє спазм поперекового м'яза зі згинанням стегна. Стиснення корінців спинних нервів може імітувати черевну патологію. Екстрадуральний абсцес або спадання хребця і його підвивих можуть викликати симптоми втрати чутливості та моторні симптоми, які зачіпають ноги та сфінктери через стиснення спинного мозку. Біль у спині та (або) неврологічні ознаки повинні розглядати у диференційному діагнозі інфекційний процес, особливо в етнічних меншин.

МБТ може вражати суглоби. ТБ слід включати у диференційний діагноз незвичайних пошкоджень кісток і суглобів, особливо окремого пошкодження або моноартриту, коли мова йде про етнічні меншини.

Ознаки та симптоми туберкульозу шлунково-кишкового тракту

Ця форма захворювання, як і захворювання майже усіх інших органів, що не відносяться до органів дихання, набагато більше поширена у групах етнічних меншин. Шлунково-кишковий тракт може бути вражений у будь-якому місці, але ТБ не дуже поширений у періанальних і верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (3 % усіх випадків ТБ шлунково-кишкового тракту).{30} Дослідження як у країнах, що розвиваються {31}, так і у розвинених країнах {32}, показують, що приблизно у третині випадків має місце гостра симуляція екстрених черевних станів, а у двох третинах – більш поступовий початок. З випадків із гострим початком приблизно у половині спостерігається біль у правій клубовій області, що симулює гострий апендицит, а в іншій половині – гостра непрохідність кишечнику.

Щодо випадків із більш поступовою появою симптомів найчастіше описують такі симптоми, як лихоманка і нездужання, черевний біль і втрата маси тіла,{32} які в інших дослідженнях спостерігаються відповідно у 72 %, 60 % і 58 % випадків.{33} Про здуття живота, зазвичай,

через асцит, повідомляють у 10 % {32} – 65 % {34} випадків. Може мати місце болючість у правій здухвинній ямці, що симулює гострий апендицит, або утворення на цій ділянці, що симулює абсцес або карциному апендикса. Найпоширенішою ділянкою захворювання є здухвинно-сліпокишкова ділянка. Якщо зачеплені кишки, то може мати місце гостра або підгостра непрохідність тонкої кишки з блюванням і здуттям живота; може також виникнути відчутна пухлина. У 0 – 10 % випадків зачеплені дистальні відділи товстої кишки {32}, що викликає шлунково-кишкову кровотечу.{35}

Ознаки та симптоми туберкульозу сечостатевої системи

ТБ сечостатевої системи – один із найпоширеніших варіантів ПЗТБ у білого населення, народженого у Великобританії. Наприклад, у 1993 р. на нього припадало 17 % випадків ТБ, не пов'язаного з органами дихання, у вищезгаданій етнічній групі, тоді як серед людей індійського походження (з Індостану) ця цифра становила 4 %.{27} Серед білого населення переважають ураження нирок та сечовидних шляхів, у той час, коли в етнічній групі з Індостану превалює захворювання жіночих статевих органів. {36}

ТБ нирок часто буває «німою» хворобою з непомітним прогресуванням, яке може, однак, призвести до повного руйнування однієї нирки. Системні ознаки, такі як втрата маси тіла, лихоманка і нічна пітливість, не поширені. Коли хвороба прогресує, можуть спостерігатися утруднення сечовиділення, гематурія, нічна поліурія та біль у попереку або спереду. ТБ нирок може призвести до враження сечоводу, а потім сечового міхура через периферичне розсіювання туберкульозних бактерій. Ураження сечового міхура спочатку викликає симптоми циститу з частим і утрудненим сечовиділенням, а потім, коли запалення стінок міхура з супутнім фіброзом загострюється, місткість міхура зменшується, причому набагато, й, так званий, «наперстковий міхур» призводить до помітного збільшення частоти сечовиділення й ніктурії через дуже маленьку місткість міхура. У сечі при ТБ нирок та уретри, а, особливо, при захворюванні сечового міхура, експрес-проба з імпрегнованим субстратом показує протеїнурію та гематурію, а мікроскопія – гнійні клітини, тоді як у стандартній культурі сеча стерильна. Якщо у стандартній культурі виявлена стерильна піурія, слід у звичайному порядку направити три зразки ранкової сечі на культуральне дослідження на мікобактерії тубрекульозу. Може виникнути холодний навколонирковий абсцес, що указує на поперек або схожий на псоас-абсцес у паху. ТБ простати, придатків яєчника та яєчок менш поширений. ТБ яєчок може проявлятися у вигляді утворення, що імітує тестикулярну пухлину.

ТБ жіночих статевих органів спричиняється гематогенним поширенням або безпосереднім поширенням через внутрішньочеревне захворювання. Як і з урологічним ТБ, системні симптоми не поширені, якщо тільки мова не йде про супутній черевний ТБ. Найбільш поширеним проявом трубного та ендометріального ТБ є безплідність, первинна або вторинна.{37} У більшості випадків супутніх симптомів немає, але у 20 – 25 % випадків повідомляється про посилену менструацію, тоді як частка випадків з аменореєю або постклімактеричною кровотечею набагато менше.{37}

Ознаки та симптоми дисемінованого (у т.ч. міліарного) туберкульозу

Дисемінований ТБ виникає, коли туберкульозні бактерії розповсюджуються через кровоток. Симптоми спочатку розвиваються поступово – нездужання, лихоманка, анорексія, втрата маси тіла. Крім цього, при дисемінованому ТБ може виникати головний біль через супутній туберкульозний менінгіт.

Ознаки та симптоми туберкульозу центральної нервової системи

Хоча на ТБ ЦНС припадає всього лише 5 % випадків ТБ, не пов'язаного з органами дихання,{36} ТБ ЦНС має надзвичайне значення через пов'язані з ним високі рівні захворюваності та смертності. Ранні симптоми неспецифічні – анорексія, нездужання, головний біль, блювання, зміни в поведінці. У дітей можуть спостерігатися зниження апетиту, дратівливість, зміни в поведінці, сонливість або напади. Продромальна фаза може тривати від двох тижнів до двох місяців, після чого виникають вогнищеві неврологічні ознаки або зниження рівня свідомості. Якщо спостерігаються ураження ядер черепно-мозкових нервів, то

ураження 3-го і 6-го нервів більш поширені, ніж 7-го та 8-го. Між'ядерна офтальмоплегія або параліч латерального погляду менш поширені, але серйозніші через ураження середнього мозку або стовбуру мозку.{37} Залежно від ділянки ендартеріїту або інсульту можуть розвиватися інші неврологічні ознаки, зокрема, мозочкові симптомі, екстрапірамідальні рухи, такі як хореоатетоз, геміпарез або монопарез.

Ознаки та симптоми туберкульозу шкіри

Ураження шкіри може бути спричинено захворюванням підшкірних структур, зазвичай, лімфатичних вузлів, кісток або сечостатевого тракту, яке проступає крізь шкіру, утворюючи свищ, так звану, «скрофулодерму». Звичайний вовчий лишай – це локальне утворення на шкірі з тупими червоними або фіолетовими краями, яке повільно руйнує шкіру. Туберкуліди – це форми шкірного захворювання, які вважають проявом ТБ, присутнього в інших частинах організму. Панікуліт, індуративна еритема (хвороба Базена) і папульозні та папульозно-некротичні форми описані в літературі, й ТБ входить до диференційного діагностики таких уражень, особливо у представників етнічних меншин.{38}

Ознаки та симптоми туберкульозу перикарда

ТБ може спричиняти перикардіальний випіт або стискаючий перикардит, особливо в представників етнічних меншин. Можуть спостерігатися лихоманка, нездужання, пітливість, кашель і втрата маси тіла. Ознаками перикардіального випоту є набряк, парадоксальний пульс, підвищений венозний тиск і гіпотонія з низьким пульсовим тиском. При стискаючому перикардиті головними ознаками й симптомами є набряк, здуття животу та утруднене дихання. Лімфоцитарний ексудат у перикардіальному аспіраті слід вважати ознакою ТБ, доки не буде доведено протилежне.

Ознаки та симптоми туберкульозу інших ділянок організму

ТБ слід розглядати у диференційній діагностиці надниркової недостатності, абсцесу печінки, пухлини підшлункової залози у молодих пацієнтів із підвищеною температурою, а також щодо окремих «холодних» абсцесів за будь-яких обставин, особливо у представників етнічних меншин.

Діагностика активного туберкульозу органів дихання

Діагноз ТБ припускають на основі поєднання контексту, симптомів, клінічних ознак і досліджень. Діагноз рідко ставиться за одним-єдиним доказом, і чутливість та специфічність окремих тестів може не відображати силу багаторазових тестів або даних. Більшість даних про корисність окремих тестів надходить із досліджень, проведених із пацієнтами, в яких наявність ТБ доведена позитивною культурою. Певні клінічні ситуації дають вагомі підстави припускати наявність ТБ у представників етнічних меншин або в осіб, які нещодавно контактували з хворими на ТБ. Це: плевральний випіт, який є лімфоцитарним ексудатом, або ізольована середостінна лімфаденопатія, підтверджені позитивним шкірним туберкуліновим тестом (або ГІТ). Ці сценарії слід розглядати як ТБ, поки не буде доведено й належним чином досліджено інше.

Значна меншість випадків ТБ органів дихання, однак, не підтверджується бактеріологічними методами, а трактується за підозрою та вважається ймовірними випадками через реакцію на конкретні ПТП. Ця настанова спрямована на те, щоб дати лікарям рекомендації щодо того, які тести можуть допомогти, якщо культури негативні або виявляться негативними.

Для дітей, в яких часто немає підтвердження культурою, розроблені системи оцінки, покликані допомогти у діагностиці на основі контексту, симптомів, рентгенографічних та інших досліджень. Деякі системи оцінки перевірені краще, ніж інші.{39}

Діагностика активного позалегеневого туберкульозу

Більшість форм ТБ, не пов'язаного з органами дихання, мають менше бактеріальне навантаження, ніж при захворюванні легень, - це так звані олігобацилярні форми. У відносно малій частці випадків виявляють КСБ при мікроскопії мазка мокротиння, і за нижчих рівнів

бактеріального навантаження навіть при швидкому культуральному дослідженні (див. розділ 5.4) треба більше часу для отримання позитивних культур. У багатьох випадках локалізації захворювання не в органах дихання результати гістологічного дослідження біопсійних зразків або, у випадку захворювання лімфатичних вузлів, цитологічного дослідження аспіраційних біопсійних зразків, доступні задовго до бактеріологічного дослідження. Виявлення при гістології або цитології гранульом, які звурджуються, або гранульом з гігантськими клітинами Лангханса, є дуже сильним доказом наявності ТБ. Проте, ряд інших станів може спричиняти утворення гранульом, які не звурджуються. За відсутності звурджування або гігантських клітин Лангханса для сприяння у встановленні діагнозу можуть знадобитися додаткові тести, такі як туберкуліновий шкірний тест або ГІТ. Отримання зразку для культури важливо, тому що це підтверджує діагноз і надає характеристику медикаментозної резистентності організму. Слід пам'ятати, однак, що у дітей молодших за 5 років, особливо якщо вони білі, народжені у Великобританії, гранульоматозний лімфаденіт із набагато більшою вірогідністю є *M. Avium*-комплексом, ніж *M. tuberculosis*. Щоб підтвердити це, зразки відправляють на культуральне дослідження, тому що лікування захворювання, спричиненого *M. Avium,* у цьому контексті повністю відрізняється від лікування захворювання, спричиненого *M. tuberculosis.*{40}

Результат гістологічного/цитологічного дослідження залежить від розміру зразку тканини, який при аспіраційній цитології набагато менший, ніж при біопсії, а також від рівня імунної реакції, яка формує гістологічні результати. У ВІЛ-позитивних осіб гістологічна реакція залежить від рівня ослаблення імунітету. При рівнях лімфоцитів CD4 вище 200/мл, як правило, гістологія є типово туберкульозною, але в міру зменшення кількості CD4, особливо нижче 100/мл, утворюється все менше й менше гранульом, а при глибокій імуносупресії може взагалі не бути клітинної гістологічної реакції. За цих обставин, однак, підвищується вірогідність того, що КСБ будуть виявлені мікроскопічним шляхом. Диференційна діагностика таких осіб з дуже ослабленим імунітетом зазвичай передбачає два варіанти - інфікування *M. tuberculosis* та інфікування *M. avium*. Методи полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) можуть допомогти розрізнити ці інфекції на позитивних зразках мікроскопії КСБ (див. розділ 5.3). Схожа діагностична проблема може виникнути, коли пацієнти з дуже низьким рівнем CD4 починають проходити високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ). Швидке падіння вірусного навантаження ВІЛ і збільшення кількості CD4 дозволяє відновити імунну реакцію на будь-який з цих мікроорганізмів, що раніше було неможливо. У цьому контексті окремо описується збільшення шийних та внутрішньочеревних лімфовузлів, що відомо як синдром імунної реконституції, або СІР.

У деяких випадках ТБ, не пов'язаного з органами дихання, діагноз ТБ не враховують у диференційній діагностиці, й лікар, зазвичай хірург, не направляє матеріал на культуральне дослідження, а поміщає весь зразок у формалін. Це повністю виключає будь-які спроби провести дослідження бактеріальної культури, хоча, якщо КСБ видні при гістологічному дослідженні, це дозволяє застосовувати методи на основі ПЛР (див. розділ 5.3). Тут застосовні такі ж гістологічні й цитологічні критерії, що й у табл. 27. Якщо гістологічні ознаки не дозволяють точно визначити діагноз, можуть знадобитися туберкулінові шкірні тести або гамма-інтерферон-тести цільної крові.

5.2.2. Методологічний вступ

Діагностика активного туберкульозу органів дихання: тестування в очікуванні результатів культурального дослідження

Були визначені дослідження, в яких розраховувалися чутливість, специфічність або прогностична значущість оглядової рентгенограми, мікроскопії мазка мокротиння і шлункових змивів при порівнянні з культуральним дослідженням як «золотим стандартом» для діагностики ТБ органів дихання. Дослідження щодо мікроскопії мазка мокротиння виключалися з огляду, якщо вони проводилися не у країнах-членах Організації економічного співробітництва і розвитку (ОЕСР), тому що вважалося, що з точки зору базових рівнів мікобактеріальних і лабораторних стандартів вони можуть не бути репрезентативними для Великобританії.

У восьми дослідженнях вивчалася діагностична точність мікроскопії мазка мокротиння порівняно з культуральним дослідженням. Два американських дослідження були виключені через методологічні причини.{41},{42}

З решти шести досліджень щодо мікроскопії мазка п'ять були проведені у США {43-47} і одне у Туреччині.{48} У трьох із цих досліджень повідомлялися результати для ВІЛ-позитивних пацієнтів або хворих на СНІД.{43},{44},{47}

Були визначені чотири дослідження, в яких розглядалася діагностична точність рентгенографії грудної клітки для прогнозування результатів культурального дослідження. В одному датському дослідженні були охоплені усі пацієнти, дихальні проби яких вивчалися на наявність *M. tuberculosis* протягом зазначеного періоду часу,{49}дослідження, проведене у ПАР, стосувалося педіатричних хворих з підозрою на ТБ {50}, а у двох американських дослідженнях{51},{52} розглядалася діагностична точність рентгенографії грудної клітки у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІДом.

У трьох дослідженнях розглядалася діагностична точність шлункових змивів у дітей.{53-55} Два з цих трьох дослідження були проведені більш ніж десять років тому в країнах, що розвиваються, у групах з великою часткою дітей з недостатнім харчуванням, тому їхня застосовність до сучасної Великобританії дуже сумнівна. В одному з пізніших досліджень, проведених у Кейптауні (ПАР),{55} порівнювалися шлункові змиви та зразки індукованого мокротиння у дітей на предмет їхньої діагностичної потужності; зокрема, повідомлялося, скільки з них були позитивні за культурою, скільки – позитивні за мазком, скільки – позитивні за обома дослідженнями.

Методологічні міркування полягали у наступному:

• з точки зору мікроскопії мазка мокротиння послідовне тестування зразків мокротиння підвищить чутливість і специфічність тесту;

• значення чутливості та специфічності розраховуються по-різному – по пацієнтах або по зразках;

• методи, застосовувані для оброблення зразка мокротиння (у т.ч. мінімальна потрібна кількість мокротиння та спосіб його отримання – відхаркування чи індукування), або метод ізоляції культур у різних умовах можуть бути різними.

Як правило, дослідження були демасковані (переважно тому, що це був ретроспективний аналіз). Проте, маскування, напевно, не є вирішальним фактором для уникнення упередженості в оцінюванні мікроскопії мазка, тому що одні й ті ж зразки використовуються для досліджень мазка і культури, причому, за стандартними лабораторними процедурами та визначеннями. Було відзначено, що жодне з виявлених досліджень не було проведено у Великобританії.

Діагностика активного туберкульозу органів дихання, якщо результати культурального дослідження негативні

У двох дослідженнях{56},{57} розглядалося питання про те, які ще результати тестів можуть свідчити про позитивний діагноз у пацієнтів із негативною щодо ТБ культурою, але з підозрою на ТБ органів дихання. У південноафриканському дослідженні була обстежена група чорношкірих чоловіків-робітників золотих копалень, які мали невеликі ушкодження верхівок легень та позитивний шкірний тест, але негативну культуру мокротиння.{56} Діагноз ТБ ставився, якщо мазок ставав позитивним, якщо культура давала *M. tuberculosis* або якщо діагноз підтверджувався гістологією. У Гонконгу було проведено дослідження підгрупи пацієнтів, у яких був діагностований ТБ за даними рентгенографії грудної клітки, але результати культурального дослідження були негативними.{57} Цю підгрупу спостерігали на предмет майбутнього підтвердження ТБ культурою *M. tuberculosis* з мокротиння або рентгенографічним чи клінічним погіршенням.

Методологічні питання, які слід урахувати, полягають у тому, що «золотим стандартом», з яким, зазвичай, порівнюються діагностичні тести на ТБ, є мікробіологічне визначення ТБ культурою. Це не досконалий «золотий стандарт», і культура може бути негативною за наявності ТБ через «олігобацилярну хворобу» (коли присутня тільки незначна кількість організмів *M. tuberculosis*), похибку вибірки або технічні проблеми. У цих випадках, де культура негативна, стандартом, з яким можна було б порівняти діагностичний тест, могли б бути реакція на лікування, клінічні особливості або позитивна культура у майбутньому. Діагностику ТБ у цій популяції, ймовірно, слід було б забезпечувати в індивідуальному порядку, тому це не було предметом багатьох досліджень.

Діагностика активного позалегеневого туберкульозу: тестування в очікуванні результатів культурального дослідження

Був проведений пошук досліджень, в яких розглядалася чутливість і/або специфічність гістології біопсійних зразків у порівнянні з культурою як «золотий стандарт» діагностики позалегеневого ТБ. Біопсійні зразки можна отримати під час хірургічних процедур або шляхом тонкоголкової аспіраційної біопсії.

Було визначено чотири дослідження, в яких розраховувалася чутливість гістології або можна було її розрахувати за поданими результатами. Ці дослідження проводилися в Індії,{58} Малаві,{59} США{60} та Великобританії.{61} У двох дослідженнях були повідомлені результати щодо ВІЛ-позитивних пацієнтів.{59},{60}

Через визнання того, що ТБ, не пов'язаний з органами дихання, може мати низькі відсотки позитивної культури, у дослідженнях достовірний діагноз ТБ часто ґрунтується на гістології або культурі. Отже, позитивний результат гістологічного дослідження не обов’язково вважається неточним у присутності негативної культури. З цієї причини є лише небагато досліджень, в яких чутливість гістологічного дослідження біопсійних зразків порівняно з окремим культуральним дослідженням вважається еталонним стандартом. У дослідженнях просто повідомляються позитивні цифри щодо кожного тесту. Це не є корисним для розрахунку чутливості гістології, тому що потрібно знати результати обох тестів для кожного пацієнта.

Ці дослідження не були сліпими, переважно тому, що це був ретроспективний аналіз. Більшість зразків, використаних у цих дослідженнях, були з лімфатичних вузлів, і доступно небагато інформації щодо того, чи може чутливість і (або) специфічність відрізнятися при використанні зразків з інших ділянок.

Хоча діагностична точність індивідуальних тестів розглядалася окремо, в реальності результати тестів не розглядатимуться у відриві один від одного, а збиратимуться у загальну доказову базу, на якій ставиться діагноз.

Діагностика активного позалегеневого туберкульозу, якщо результати культурального дослідження негативні

Був проведений пошук досліджень пацієнтів з підозрою на ТБ, не пов'язаний з органами дихання, де результати гістології біопсійних зразків або туберкулінового шкірного тесту використовувалися для обґрунтування позитивного діагнозу щодо осіб з негативною культурою на ТБ.

Як і при ТБ органів дихання, культура не є досконалим «золотим стандартом» і може бути негативною у пацієнтів з ТБ через декілька причин. Зокрема, при позалегеневому ТБ це може пояснюватися олігобацилярною хворобою.

Досліджень популяцій, негативних за культурою, де результати гістології біопсійних зразків або туберкулінового шкірного тесту використовувалися б для обґрунтування позитивного діагнозу, знайдено не було.

5.2.3. Доказові твердження: діагностика активного туберкульозу органів дихання в очікуванні результатів культурального дослідження

Мікроскопія мокротиння

У порівняльному дослідженні безпосередніх і концентрованих зразків, проведеному у США {45}, аналізувалися результати перших трьох зразків мокротиння, отриманих від пацієнтів, які показали позитивну культуру щодо *M. tuberculosis* і від яких було отримано три або більше зразки. Сукупна частка позитивних мазків по кожному з трьох мазків концентрованих зразків становила 74 %, 83 % та 91%, а для безпосередніх мазків – 57 %, 76 % та 81 %. (**2**)

Чутливість мазків (усіх мазків, не по пацієнтах) з використанням 5 мл мокротиння або більше у дослідженні, проведеному у США{46}, становила 92 %.

Це було значно вище, ніж чутливість 72,5 % у попередньому періоді, коли оброблялися усі зразки, незалежно від обсягу. В обидва періоди специфічність кислотостійкого мазка щодо *M. tuberculosis* була порівняною при 98 %. (**2**)

В одному з американських досліджень{43} рівні позитивності мазків розраховувалися для зразків відхарканого мокротиння, індукованого мокротиння і бронхоальвеолярних виділень. Результати дослідження зразків відхарканого мокротиння показали, що 55% були позитивні за культурою щодо *M. tuberculosis* та позитивні за мазком щодо КСБ. Рівні позитивності мазків індукованого мокротиння становили 38%, а бронхоальвеолярних виділень – 26%. Якщо прогностична значущість розраховувалася тільки з урахуванням першого позитивного зразка мокротиння від кожного пацієнта, то вищенаведені значення становили 87% для відхарканого мокротиння, 70% - для індукованого мокротиння і 71% - для бронхоальвеолярних виділень. (**2**)

У турецькому дослідженні{48} порівнювалися дослідження мазка мокротиння, забарвленого за Цилем-Нільсеном і метод флуоресцентної мікроскопії. Якщо брався тільки один зразок, то чутливість забарвлення за Цилем-Нільсеном і методу флуоресцентної мікроскопії становила відповідно 61% і 83%. Якщо бралися два зразки, то чутливість дорівнювала 66% і 83%, а якщо три або більше – то 80% і 92%. (**3**)

В американському дослідженні{43} відхаркаких зразків мокротиння, які були позитивні за культурою щодо ТБ, 55% зразків як від хворих на СНІД, так і не від хворих на СНІД (у середньому 2,4 зразки на пацієнта в обох групах) були позитивні за мазком. (**3**)

В американському дослідженні{47} групи хворих на ТБ з позитивною культурою, не інфікованих ВІЛ, у 57% були позитивні мазки на КСБ порівняно з 60% серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ТБ з позитивною культурою (у всіх перевірялися мінімум три зразки). Серед ВІЛ-інфікованих хворих на ТБ з позитивною культурою не було виявлено значних відмінностей у частоті позитивних мазків мокротиння на КСБ між групами, розшарованими за кількістю клітин CD4 (серед осіб з кількістю CD4<50 58% мали позитивні мазки; з кількістю CD4 50–200 – 60%; з кількістю >200 - 56%). (**3**)

У проведеному в США дослідженні{44} 70% всіх ВІЛ-інфікованих хворих на ТБ з позитивною культурою та 71% усіх неінфікованих ВІЛ хворих на ТБ з позитивною культурою мали принаймні один позитивний мазок (досліджувалося до трьох мазків). Чутливість щодо діагностики ТБ падала відповідно до 55% і 64%, коли розглядався тільки перший мазок. (**3**)

Рентгенографія грудної клітки

Відповідно до результатів рентгенографії, розглянутих у датському дослідженні,{49} позитивна прогностична значущість і чутливість щодо ТБ становили відповідно 61% та 67%, де зміни на рентгенограмі вважалися спричиненими ТБ. Ці значення дорівнювали 20% і 19% при рентгенографічних змінах, сумісних з ТБ; 14% і 9% при наявності ТБ раніше та при рентгенографічно активному ТБ; 2% та 3% при наявності ТБ раніше, але без рентгенографічно активного ТБ; 1% та 2% при рентгенографічних змінах, які вважалися спричиненими іншим захворюванням. У жодного пацієнта з нормальною рентгенограмою грудної клітки не була позитивна культура. (**1**)

У проведеному в ПАР дослідженні{50} діагностичної точності рентгенографії у дітей результати показали чутливість 38,8% і специфічність 74,4% порівняно з культурою для діагностики легеневого ТБ за допомогою стандартних рентгенограм. (**3**)

У проведеному в США{51} дослідженні групи дорослих, хворих на СНІД, із позитивною культурою було встановлено, що у 36% пацієнтів була картина, притаманна для первинної форми ТБ, викликаного *M. tuberculosis,* у 28% - картина вторинної форми ТБ, викликаного *M. tuberculosis,* у 14% були нормальні рентгенограми, у 13% - атипові інфільтрати, у 5% - мінімальні зміни на рентгенограмі, у 3% - міліарна картина. Нормальні рентгенограми грудної клітки були у 10 (21%) з 48 пацієнтів, у яких кількість Т-клітин становила менше 200/мкл, та у одного (5%) з 20 пацієнтів з кількістю Т-клітин менше 200/мкл (p<0,05). (**2**)

У проведеному в США дослідженні{52} серед дорослих із ТБ, підтвердженим позитивною культурою, рентгенограми 78% ВІЛ-негативних пацієнтів відповідали картині вторинного ТБ проти 26% ВІЛ-позитивних пацієнтів (p<0,001). Тільки 11% з 18 ВІЛ-позитивних пацієнтів із значним ослабленням імунітету (кількість клітин CD4<200) рентгенограми відповідали картині вторинного ТБ, тоді як у всіх чотирьох пацієнтів з показником CD4>200 рентгенограми грудної клітки були типовими для картини вторинного ТБ (p<0,005). У 16 ВІЛ-позитивних пацієнтів із значним ослабленням імунітету переважними особливостями рентгенограми грудної клітки були дифузні або багаточасткові інфільтрати без переважання верхньої частки (N=8), а також нормальна рентгенографічна картина (N=3). (**3**)

Шлункові змиви

У дослідженні гаїтянських дітей {54} чутливість, специфічність і прогностична значущість позитивної флуоресцентної мікроскопії шлункових змивів порівняно з культурою становили відповідно 58%, 95% та 81% (536 зразків; медіанні три зразки на пацієнта). Серед 49 дітей з мінімум одним позитивним результатом флуоресцентної мікроскопії шлункових змивів ТБЛ був підтверджений бактеріологічним шляхом у 85%. Зразки частіше були позитивними у випадках сильно запущеного і міліарного захворювання (82%), ніж при менш важкому захворюванні (32%) (p<0,001). (**3**)

У проведеному в Індії дослідженні серед дітей{53} культура вирощувалася у 16 зразках шлункових змивів, і лише у трьох зразках мазки на КСБ виявилися позитивними, тобто чутливість становила 3/16, або 19% (у більшості дітей брали тільки один зразок). (**3**)

У південноафриканському дослідженні{55} серед дітей з підозрою на ТБ було встановлено, що чутливість шлункових виділень порівняно з культурою дорівнює 39%, специфічність – 99%, позитивна прогностична значущість – 88%, а негативна прогностична значущість – 90% (на основі трьох зразків шлункових виділень). Схожі результати були виявлені для зразків індукованого мокротиння, проте частка випадків з позитивною культурою при дослідженні індукованого мокротиння становила 88%, а шлункових виділень – 66%. (**2**)

5.2.4. Доказові твердження: діагностика активного туберкульозу органів дихання, якщо результати культурального дослідження негативні

Серед 152 південноафриканських чорношкірих чоловіків-робітників золотих копалень із невеликими ушкодженнями верхівок легень, помітними на рентгенограмі грудної клітки, та позитивними шкірними тестами, але з негативною культурою мокротиння ТБ згодом був діагностований у 88 (58%). Діагноз ТБ ставився, якщо мазок ставав позитивним, якщо культура давала *M. tuberculosis*, або якщо проводилася гістологічна діагностика. Активний ТБ розвинувся у цих чоловіків через 3-58 місяців після початку проведення дослідження, що у середньому становило 19,8 місяця.{56} (**2**)

Проведене у Гонконгу дослідження пацієнтів із ТБ, діагностованим за результатами рентгенографії грудної клітки, але з негативними результатами культури, дозволило отримати остаточне підтвердження активної форми захворювання, що потребувало лікування, у 99 (57%) з 173 пацієнтів. У 43% діагноз підтвердився у перші 12 місяців. Діагноз підтверджувався культурою *M. tuberculosis* з мокротиння, погіршенням на рентгенограмі або клінічним погіршенням. У 41% діагноз був підтверджений бактеріологічними методами. (**3**)

5.2.5. Доказові твердження: діагностика позалегеневого туберкульозу в очікуванні результатів культурального дослідження

За результатами дослідження, проведеного у Малаві,{59} щодо пацієнтів, у яких спостерігалася лімфаденопатія на одній чи кількох позапахових ділянках і які не реагували на антибіотики загального призначення, можна було розрахувати, що чутливість гістології порівняно з культурою становить 70%, специфічність – 59%, позитивна прогностична значущість – 52%, негативна прогностична значущість – 67%. (**2**)

В американському дослідженні{60} зразків з лімфатичних вузлів, де цитологічні результати порівнювалися з результатами культурального дослідження, чутливість цитології за розрахунками становила 72%. (**2**)

Чутливість гістології (з використанням цілого ряду зразків, найчастіше – з лімфовузлів) порівняно з культуральним дослідженням у групі населення Східного Лондона становила 97% при позитивній прогностичній значущості 69%.{61} (**2**)

Там, де «золотим стандартом» була культура, в індійському дослідженні{58} було розраховано, що у випадках клінічної підозри на туберкульозний лімфаденіт чутливість, специфічність і позитивна прогностична значущість цитології становили відповідно 78,5%, 73% та 76,7%. (**1**)

ВІЛ-позитивні пацієнти

У дослідженні, проведеному у Малаві{59} серед ВІЛ-негативних пацієнтів з туберкульозним лімфаденітом (діагностованим на основі позитивного результату культурального або гістологічного дослідження), у 100% були позитивні результати гістологічного дослідження, а у 83% - культурального дослідження. Для ВІЛ-позитивних пацієнтів ці цифри становили відповідно 78% і 56%. Таким чином, ВІЛ-статус хворих на туберкульозний лімфаденіт означає негативний вплив ВІЛ-інфекції на можливість виявлення ТБ гістологічними та культуральними методами (СШ 0,10, ДІ 95%, 0-1,17, p=0,06). (**2**)

В американському дослідженні{60} зразків з лімфатичних вузлів, де цитологічні результати порівнювалися з культуральними, чутливість цитології у ВІЛ-негативних пацієнтів становила 76%, а ВІЛ-позитивних – 69%. (**2**)

5.2.6. Від доказів до рекомендацій

План дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста{2} закликає спеціалістів первинної та комунальної медико-санітарної допомоги бути обізнаними щодо «ознак і симптомів захворювання, місцевих туберкульозних служб і місцевих механізмів направлення пацієнтів з підозрою на ТБ». Оскільки ця настанова спрямована не тільки на тих, хто регулярно працює з хворими на ТБ, а й також на лікарів загальної практики, рекомендації включають ознаки, симптоми та потенційно корисні методи рентгенографічного дослідження. Настанови NICE, як правило, не містять указівок щодо надання послуг (хоча в цій настанові зроблені деякі винятки), тому рекомендації щодо направлення пацієнтів на місцевому рівні не надані.

ГРН було відомо про пораду Генеральної медичної ради{62} щодо отримання згоди на тестування на «серйозні інфекційні захворювання», але група зазначила, що ця порада була передрукована з попередньої настанови, яка стосувалася ВІЛ, тому ГРН вирішила, що повсякденна клінічна практика не підтримує цю пораду щодо ТБ і, крім того, суперечить Закону про громадську охорону здоров'я. {63}

Тестування на активний туберкульоз органів дихання в очікуванні результатів культурального дослідження

Кількість позитивних результатів мікроскопії мазка мокротиння збільшується належним обсягом зразка (5 мл і більше), концентрацією мокротиння, зразків, а також використанням в якості інструмента скринінга флуоресцентної мікроскопії. Показники позитивності мазка вище для спонтанно отриманого мокротиння, ніж для індукованого мокротиння або зразків бронхоальвеолярного лаважу. Позитивна прогностична значущість позитивної мікроскопії мокротиння становить 92% для спонтанно отриманого мокротиння, 71% - для бронхоальвеолярного лаважу та індукованого мокротиння. Була виявлена незначна різниця у результатах між ВІЛ-позитивними та ВІЛ-негативними пацієнтами щодо бактеріологічних результатів і позитивності мазка мокротиння. Мікроскопія шлункових змивів має певну

корисність щодо дітей, але одне нещодавнє порівняльне дослідження серед дітей показало, що однократне індуковане (гіпертонічним розчином) мокротиння дає кращі результати, ніж три шлункові змиви. Шлункові змиви з меншою вірогідністю дають корисний матеріал у дорослих через кислотне інгібування. Зміни на рентгенограмі грудної клітки менш специфічні у дітей та ВІЛ-позитивних осіб, особливо якщо кількість CD4 менше 200 клітин на мкл.

Тестування на активний туберкульоз органів дихання, якщо результати культурального дослідження негативні

У доказовій базі не оцінюється адекватність дихальних зразків, надісланих на культуральні дослідження; негативний результат культури може у даний момент не відображати відсутність росту, оскільки пізніше може бути отриманий позитивний результат. Відмічено, що на рентгенограмах грудної клітки, характерних для ТБ, перехід до захворювання, підтвердженого культурою, видно у більш ніж 50% суб'єктів досліджень, проаналізованих у ПАР і Гонконгу. Рішення про початок протитуберкульозного лікування буде клінічним, основаним на досвіді, контексті та оцінці всіх результатів пацієнта. Іноді після початку лікування потрібні додаткові зразки культури, які залишатимуться життєздатними кілька днів, хоча зростання може вповільнитися; ЗРГ узгодила у цьому відношенні ліміт один тиждень.

ГІТ також можуть грати роль у виключенні інфекції *M. tuberculosis;* ця сфера швидко розвивається і, можливо, у 2008 році її треба буде оновити раніше, ніж решту настанови.

Тестування на позалегеневий туберкульоз в очікуванні результатів культурального дослідження

Мікроскопія може переконливо свідчити про ТБ з певних випадках, і це часто підтверджується позитивною культурою, якщо матеріал надіслано на дослідження. Хоча ці дані повністю стосувалися периферичних лімфатичних вузлів, ГРН вирішила, що це може стосуватися й інших органів, не пов'язаних з органами дихання.

На рішення щодо біопсії не повинні впливати побоювання щодо утворення свищів, тому що доказів на підтримку цього ускладнення при засобах сучасної ХТ немає.

Важливим фактором у виборі біопсії або голкової аспірації є те, чому віддає перевагу пацієнт.

Задньопередня рентгенографія грудної клітки осіб з підозрою на ПЗТБ є корисною завдяки виявленню всіх супутніх захворювань органів дихання, що допоможе встановити або підтвердити діагноз, а також стане ще одним потенційним джерелом бактеріологічного підтвердження. ГРН також узгодила ряд інших потенційних тестів і методів рентгенографічного дослідження.

Тестування на позалегеневий туберкульоз, якщо результати культурального дослідження негативні

Хоча доказової бази в цій сфері не було, ГРН зазначила, що постійний посилений нагляд з боку НРА показує: культурою підтверджується тільки десь 55% випадків ТБ, і часто це буває тому, що не надаються зразки для досліджень, і діагноз ставиться цілком гістологічним методом. (проте, є також інші причини, зокрема, недоліки у системі звітності та обмеження щодо узгодження між системою посиленого туберкульозно-епідеміологічного нагляду і системою MycobNet.) Щоб збільшити частку діагностованих випадків ТБ, особливо не органів дихання, необхідно надсилати більше зразків з основних туберкульозних ділянок на бактеріологічне дослідження, що вимагає відповідного навчання тих, хто надсилає зразки, зокрема лікарів загальної практики, отоларингологів, хірургів-ортопедів і рентгенологів, які проводять біопсію.

ГІТ також можуть грати роль у виключенні інфекції *M. tuberculosis;* ця сфера швидко розвивається і, можливо, у 2008 році її треба буде оновити раніше, ніж решту настанови.

Відповідно до нових рекомендацій ВООЗ щодо діагностики туберкульозу у дітей («Керівництво з організації лікування туберкульозу у дітей для національних програм боротьби з туберкульозом – 2-ге вид, 2014 рік»:

Тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого туберкульозу та резистентності до рифампіцину у дітей

Рекомендація 1

Тест-система Xpert MTB/RIF повинна використовуватись замість звичайної мікроскопії і культури в якості початкового діагностичного тесту у дітей з підозрою на МРТБ або ВІЛ-асоційований туберкульоз

(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Джерело: Автоматизована технологія ампліфікації нуклеїнових кислот в реальному часі для швидкого і одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих і дітей. Оновлення програми. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2013 р.

Рекомендація 2

Тест-система Xpert MTB/RIF може використовуватись замість звичайної мікроскопії і культури в якості початкового тесту у всіх дітей з підозрою на туберкульоз

(Умовна рекомендація, визнаючи наслідки для ресурсів, дуже низька якість доказів)

Джерело: Автоматизована технологія ампліфікації нуклеїнових кислот в реальному часі для швидкого і одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих і дітей. Оновлення програми. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2013 р.

Зауваження до рекомендацій 1 і 2:

a. Ці рекомендації застосовуються до використання системи Xpert MTB/RIF в оброблених і необроблених зразках мокротиння.

b. Ці рекомендації також застосовуються до змивів зі шлунку та аспіратів.

c. Діти з підозрою на легеневий туберкульоз, але з одним Xpert MTB/RIF-негативним результатом, повинні пройти подальше діагностичне тестування, а дитину з високою клінічною підозрою на туберкульоз слід лікувати, навіть якщо результат тест-системи Xpert MTB/RIF є негативним або якщо тест недоступний.

Тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики позалегеневого туберкульозу у дітей

Рекомендація 3

Тест-система Xpert MTB/RIF може використовуватись як замінний тест у звичайній практиці (включаючи звичайну мікроскопію, культуральне дослідження та/або гістопатологію) для тестування конкретних нереспіраторних зразків (лімфатичних вузлів та інших тканин) у дітей з підозрою на позалегеневий туберкульоз

(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Джерело: Автоматизована технологія ампліфікації нуклеїнових кислот в реальному часі для швидкого і одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих і дітей. Оновлення програми. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2013р.

Рекомендація 4

Тест-система Xpert MTB/RIF повинна використовуватись замість звичайної мікроскопії і культури як початковий діагностичний тест при тестуванні зразків спинномозкової рідини (СМР) у дітей з підозрою на туберкульозний менінгіт

(Настійна рекомендація, враховуючи терміновість швидкої діагностики, дуже низька якість доказів)

Джерело: Автоматизована технологія ампліфікації нуклеїнових кислот в реальному часі для швидкого і одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: тест-система Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу у дорослих і дітей. Оновлення програми. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2013 р.

Зауваження до Рекомендацій 3 і 4:

a. Діти з підозрою на позалегеневий туберкульоз, але з одним негативним результатом Xpert MTB/RIF, повинні пройти подальше діагностичне тестування, а дітей з високою клінічною підозрою на туберкульоз слід лікувати, навіть якщо результат тест-системи Xpert MTB/RIF є негативним або якщо тест недоступний.

b. Для зразків СМР тест-система Xpert MTB/RIF повинна переважно використовуватись на культурі, якщо контрольний об'єм низький або неможливо отримати додаткові зразки, щоб досягти швидкої діагностики. Якщо матеріал є в достатньому об’ємі, для підвищення ефективності повинні використовуватись методи концентрації .

c. Плевральна рідина є неоптимальним зразком для бактеріального підтвердження туберкульозу плеври з використанням будь-якого методу. Кращим зразком є плевральна біопсія. Чутливість тест-системи Xpert MTB/RIF в плевральній рідині дуже низька. Проте, будь-який позитивний результат MTB/RIF на основі плевральної рідини слід розглядати для підтвердження туберкульозу плеври, а негативний результат Xpert MTB/RIF повинен супроводжуватися іншими тестами.

d. Ці рекомендації не поширюються на випорожнення, сечу або кров, враховуючи відсутність даних про корисність Xpert MTB/RIF для цих зразків.

Аналізи крові

Розроблено ряд аналізів крові, призначених для визначення імунної реакції на інфекцію M. tuberculosis.

ГІТ визначає реакцію на конкретні антигени M. tuberculosis за допомогою пробірного аналізу. У той час, як цей аналіз є більш конкретними, ніж ТШП (БЦЖ не викликає помилково-позитивний результат), він не вважається таким, що працює краще, ніж ТШП. Поточні дані для використання ГІТ у дітей із ендемічних по туберкульозу районів розглянуті у процесі підготовки цієї настанови (Додаток 1): вони обмежені, низької якості і суперечливі, і практично немає даних досліджень немовлят і дітей раннього віку. Тим не менш, цей додатковий доказ, опублікований в 2011 році, змусив Групу погодитись на перегляд якості доказів з дуже низької до низької.

ГІТ не повинен використовуватись для діагностики туберкульозу. Позитивний результат ГІТ, подібно до позитивного результату ТШП, тільки вказує на інфекцію і, отже, не підтверджує діагноз захворювання на туберкульоз. Так само, негативний результат ГІТ, подібно до негативного результату ТШП, не виключає діагноз туберкульозу. Крім того, ГІТ є дорогим і технічно складним для застосування в умовах обмежених ресурсів, і поширеними є невизначені результати, особливо у дітей раннього віку.

Тестування на ВІЛ

Тест на ВІЛ є дуже важливим тестом в місці надання медичних послуг, що вже є широко доступними. Проведення діагностики ВІЛ-інфекції має очевидні наслідки для лікування туберкульозу, а також ВІЛ (див. Розділ 6). Виключення ко-інфекції ВІЛ також має важливі наслідки, тому що часто робить клінічний діагноз туберкульозу простішим.

Рекомендація 7

Рутинне тестування на ВІЛ повинно бути доступним для всіх хворих, включаючи дітей з передбачуваним та діагностованим туберкульозом

(Настійна рекомендація, низька якість доказів)

Джерело: Політика ВООЗ щодо співробітництва в галузі ТБ/ВІЛ: рекомендації для національних програм та інших зацікавлених сторін. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012 р. (WHO/ HTM/TB/2012.1)

Тестування на ВІЛ зазвичай рекомендується для всіх дітей, які повинні бути оцінені на туберкульоз або є хворими на туберкульоз у ВІЛ-ендемічних районах і в популяціях з високим ризиком ВІЛ-інфекції (Додаток 1) (15, 16).

Рекомендований підхід до діагностики туберкульозу у дітей

Ретельний анамнез (включаючи контакти дитини з хворими на туберкульоз та симптоми, характерні для туберкульозу)

Контакти

Близький вплив джерела туберкульозної інфекції охоплює спільне проживання або роботу поряд з ним. Випадок туберкульозної інфекції з позитивним результатом мікроскопії мокротиння є більш ймовірним джерелом зараження контактних осіб, ніж випадки з негативним результатом мікроскопії мокротиння. Побутовий контакт часто виявляється джерелом інфекції у дітей віком до 5 років, хворих на туберкульоз; немовлята і діти раннього віку, найбільш ймовірно, заражаються туберкульозом вдома. Контакт із джерелом інфекції, як правило, недавній, оскільки туберкульоз у дітей розвивається протягом 1 року після зараження (5).

Підхід до скринінгу і лікування дітей, які мали контакти з хворими на туберкульоз, представлений більш детально в Розділі 5 Наступні пункти, що стосуються контактів, мають важливе значення для діагностики туберкульозу у дітей (5).

l. Усі діти віком 0-4 років (незалежно від симптомів) та діти віком 5 років і старше з симптомами, які були в близькому контакті з хворим на туберкульоз, повинні пройти оцінку на туберкульоз.

2. Діти різного віку, які живуть з ВІЛ, які були в близькому контакті з хворим на туберкульоз, повинні пройти оцінку на туберкульоз.

3. Коли будь-яка дитина діагностується на туберкульоз, повинні бути здійснені заходи щодо виявлення джерела інфекції (якщо це джерело ще не визначено) та будь-яких інших недіагностованих випадків у сім'ї.

4. Якщо дитина виявляє ознаки інфекційного туберкульозу, потрібно провести пошук і скринінг інших контактів дитини, так само як для будь-якого джерела інфекції з позитивним мазком. Діти повинні розглядатися заразними, якщо вони мають легеневий туберкульоз з позитивним результатом мікроскопії мокротиння або кавернозний туберкульоз за результатами рентгенографії грудної клітки (вельми поширений у дітей старшого віку і підлітків)

Симптоми

У більшості випадків у дітей, хворих на симптоматичний туберкульоз, розвиваються хронічні неперервні симптоми, тобто симптоми, які зберігаються протягом більш ніж 2 тижнів без стійкого поліпшення або одужання після відповідного лікування інших можливих діагнозів (наприклад, антибіотиками при пневмонії; протималярійними препаратами при лихоманці; нутритивної підтримки при затримці розвитку). Найбільш поширеними симптомами є:

– кашель

– підвищена температура

– поганий апетит / анорексія

– зниження маси тіла або затримка розвитку

– втома, знижена грайливість, зниження активності.

На додаток до питання про втрату ваги або затримку розвитку, важливо звіритись з графіком вікової норми співвідношення маси тіла і росту і визначити їх у конкретної дитини. Інші або

додаткові симптоми будуть проявлятися в різних формах позалегеневого туберкульозу (тобто туберкульозу інших органів, крім легенів) і залежатимуть від локалізації захворювання (наприклад, збільшення лімфатичних вузлів, набряки в зоні шиї, судоми).

Специфіка симптомів для діагностики туберкульозу залежить від того, наскільки жорстко визначені симптоми. Тим не менше, точні виключення, наприклад тривалість симптомів, не були підтверджені і точність буде залежати від контекстних умов. Жорсткі критерії симптомів мають нижчу чутливість і специфіку в осіб з найбільшим ризиком тяжкого захворювання та поганими результатами, наприклад, немовлята або діти дуже раннього віку (до 3-х років), діти, які живуть з ВІЛ, або діти, які серйозно недоїдають (1). Ці групи становлять найбільшу проблему для клінічної діагностики.

Клінічне обстеження (включаючи оцінку росту)

Клінічні обстеження, які можуть підтвердити, що картина хвороби обумовлена легеневим туберкульозом, не мають специфічних ознак. Деякі клінічні ознаки, хоча й рідко, наводять на думку про позалегеневий туберкульоз. Інші ознаки є менш специфічними, але все одно повинні спонукати до діагностичної оцінки туберкульозу. Важливі фізичні ознаки такі:

l. Фізичні ознаки, що свідчать про високу ймовірність позалегеневого туберкульозу:

– горб, що з’явився недавно (внаслідок туберкульозу хребетного стовпа);

– неболюче збільшення лімфатичних шийних залоз з утворенням або без утворення свищів.

2. Фізичні ознаки, що вимагають обстеження, щоб виключити позалегеневий туберкульоз:

– менінгіт, що не реагує на лікування антибіотиками, з підгострим початком та/або підвищеним внутрішньочерепним тиском;

– плеврит;

– ексудативний перикардит;

– розтягнутий живіт з асцитом;

– неболюче збільшення лімфатичних вузлів без утворення свищів;

– неболюче збільшення суглобів.

Діти, які отримують терапевтичне нутритивне лікування або харчові добавки, але все ще не набирають вагу, або які продовжують втрачати вагу, розглядаються як такі, що мають хронічні захворювання, такі як туберкульоз.

Туберкулінова шкірна проба

Позитивний результат ТШП вказує, що людина є або була інфікована M. tuberculosis, але не обов'язково вказує на захворювання туберкульозом. Це тест, який визначає імунну відповідь, а не наявність/відсутність бактерій. ТШП може бути корисним інструментом в оцінці дитини з підозрою на ТБ, особливо коли немає позитивної історії контакту з хворим на туберкульоз, оскільки позитивний результат ТШП вказує, що дитина була заражена в певному місці. Тому його можна використовувати як доповнення в діагностиці туберкульозу у дітей з ознаками і симптомами туберкульозу та в поєднанні з іншими діагностичними тестами. ТШП також може бути використана для скринінгу дітей з ризиком захворювання на ТБ (наприклад, побутовий контакт з хворим та ТБ), хоча скринінг і лікування контактної особи може здійснюватись навіть якщо ТШП недоступна.

Для проведення ТШП існує ряд методів, але рекомендованим методом є проба Манту. ТШП повинна бути стандартизована для кожної країни з використанням або 5 туберкулінових одиниць (ТО) очищеного туберкуліном деривативу білка (PPD-S), або 2 ТО туберкуліну PPD RT23, які дають подібні реакції у дітей, інфікованих M. tuberculosis. Медичні працівники повинні бути навчені проведенню та оцінці ТШП.

Результат ТШТ вважається позитивним у наступних випадках:

– у дітей з ослабленим імунітетом (у тому числі ВІЛ-позитивних дітей та виснажених дітей, тобто дітей з клінічними ознаками виснаження або дитячої пелагри): шкірне ущільнення (індурація) діаметром > 5 мм;

– у всіх інших дітей (незалежно від того, чи отримали вони щеплення БЦЖ чи ні): діаметр індурації повинен складати > 10 мм.

Результати ТШП можуть бути хибно-позитивні, а також хибно-негативні; можливі причини наведені в Додатку 3. Важливо відзначити, що негативна ТШП не виключає інфекцію M. tuberculosis або можливість діагностики ТБ у дитини.

Бактеріологічне підтвердження, коли це можливо

За будь-яких обставин діагноз ТБ у дитини слід підтвердити, направивши зразки патологічного матеріалу для лабораторних досліджень. Відповідні зразки для мікроскопії необхідно отримувати з можливих вогнищ інфекційного процесу, а при наявності технічних і фінансових можливостей бажано проводити культуральні тести (а також гістологічні дослідження при позалегеневому ТБ, якщо це можливо), хоча це буде залежати від наявності місць і ресурсів. Прийнятні клінічні матеріали охоплюють мокротиння (спльовуване або індуковане), змиви зі шлунку та деякі інші проби залежно від локалізації захворювання на ТБ (наприклад біоптати лімфатичних вузлів). Для проведення бактеріоскопії з фарбуванням кислотостійких мікобактерій (AFB) та гістологічних досліджень добре зарекомендували себе матеріали, отримані при тонкоголковій біопсії збільшених лімфатичних вузлів (16).

У дітей раннього віку ТБ, як правило, є олігобацилярною хворобою, а це означає, що культуральне дослідження дозволяє набагато більш ймовірно, ніж мікроскопія, отримати позитивний діагноз. Крім того, культуральні тести дозволяють диференціювати M. tuberculosis від нетуберкульозних мікобактерій і перевіряти чутливість препаратів. Бактеріологічне підтвердження є особливо важливим для дітей, у яких:

– є підозра на медикаментозно-стійкий ТБ

– діагностована ВІЛ-інфекція

– ускладнені або тяжкі форми ТБ

– є труднощі з визначенням остаточного діагнозу та

– які періодично отримували лікування.

Зверніть увагу, що ТБ у дітей старшого віку і підлітків часто схожий на ТБ у дорослих (і, отже, не має олігобацилярної форми). У цій віковій групі мокротиння часто є легкодоступним і часто AFB-позитивним.

Тестування на ВІЛ

Рутинне тестування на ВІЛ повинно бути доступним для всіх пацієнтів, включаючи дітей з передбачуваним і діагностованим ТБ (17). У Розділі 6 оригінального документу наведено додаткову інформацію про лікування ТБ у дітей, які живуть з ВІЛ.

Дослідження у зв'язку з підозрою на легеневий ТБ та позалегеневий ТБ

Підозра на легеневий туберкульоз

Важливе значення в діагностиці ТБ у дітей має рентгенографія грудної клітки, яка в більшості випадків виявляє зміни, що вказують на захворювання на ТБ. Частіше за все спостерігається інтенсивне затемнення легеневої тканини зі збільшенням прикореневих лімфатичних вузлів. Міліарний рисунок затемнення у ВІЛ-негативних дітей з дуже великою ймовірністю свідчить про наявність ТБ.

Рентгенологічна картина ураження легенів у підлітків, хворих на ТБ, схожа на картину у дорослих. Найчастіше спостерігається масивний плевральний випіт та інфільтрація легеневої тканини з утворенням каверн. У підлітків може також розвиватися первинний ТБ з прикореневим лімфаденітом і компресійні ураження легень.

Гарна якість рентгенограми (в тому числі в бічній проекції, якщо це можливо) має важливе значення для правильної оцінки. Оцінка результатів рентгенограми має проводитися спеціалістом-рентгенологом або медичним працівником, який пройшов спеціальну підготовку. Розроблено практичний посібник з оцінки результатів рентгенографічних досліджень грудної клітки у дітей з підозрою на ТБ (18).

Підозра на позалегеневий туберкульоз

У таблиці 2 наведені дослідження, які звичайно проводяться для діагностики поширених форм позалегеневого ТБ. В більшості випадків підозра на легеневий ТБ грунтується на клінічній картині, а діагноз підтверджується гістологічними та іншими спеціальними дослідженнями.

Інші дослідження

Спеціалізовані тести, такі як КТ грудної клітки і бронхоскопія, не рекомендовані для рутинної діагностики ТБ у дітей.

Деякі країни використовують шкалу оцінки для діагностики ТБ у дітей. Тим не менше, ці системи рідко оцінюються або перевіряються за "золотим стандартом"; на час оцінки вони діяли неефективно і давали змінні результати. Вони діють особливо погано щодо дітей з підозрою на легеневий ТБ (найбільш поширена форма) та дітей, які також є ВІЛ-позитивними. Тому сьогодні ВООЗ не може надати рекомендацію щодо використання шкали оцінки для діагностики ТБ (4).

Таблиця 2. Поширені форми позалегеневого туберкульозу у дітей

Локалізація	**Практичний підхід до діагностики**
Периферійні лімфатичні вузли (особливо шийні)	Біопсія лімфатичних вузлів або тонкогольна аспірація
Міліарний ТБ (напр., дисемінований)	Рентгенографія грудної клітки та спинномозкова пункція (тест на менінгіт)
Туберкульозний менінгіт	Спинномозкова пункція (і томографія, якщо можливо)
Плевральний випіт (у дітей старшого віку та підлітків)	Рентгенографія грудної клітки, плевральна пункція для проведення біохім. аналізу (концентрація білків і глюкози), підрахунок кількості клітин і культуральне дослідження
Абдомінальний ТБ (напр., перитонеальний)	Абдомінальне УЗД (3) та пункція черевної порожнини
Туберкульоз кісток та суглобів	Рентгенографія суглобів/кісток, пункція порожнини суглобів або біопсія синовіальних оболонок
Туберкульозний перикардит	УЗД та біопсія перикарду

Примітка: Всі рідини (спинномозкова, плевральна, асцитична, суглобова або перикардіальна) повинні піддаватися біохімічному аналізу (концентрації білка і глюкози), підрахунку клітин, плям і культури на наявність кислотостійких бактерій, коли це можливо.

5.2.7. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р19 Для діагностики активного ТБ органів дихання:

- слід провести задньопередню рентгенографію грудної клітки; рентгенограми грудної клітки, які вказують на ТБ, повинні призвести до подальшого діагностичного дослідження; C(DS)

- декілька зразків мокротиння (мінімум три, з них один отриманий рано-вранці) слід направити на мікроскопію мазка та культуральне дослідження щодо підозри на ТБ органів дихання, перш ніж починати лікування, якщо це можливо; в іншому разі зразки слід направити протягом семи днів з початку лікування; C(DS)

- якщо можливо, слід одержувати спонтанно виділене мокротиння; в іншому разі слід використовувати індукцію мокротиння або бронхоальвнолярний лаваж B(DS); у дітей, які не можуть відхаркати мокротиння, слід застосувати індукцію мокротиння, якщо це можна зробити безпечно, а третій варіант – шлункові змиви; B(DS)

- якщо є клінічні ознаки та симптоми ТБ, лікування слід розпочати, не очікуючи результатів культурального дослідження (деталі див. у розділі 6.1); D(GPP)

- для пацієнтів, у яких наступні результати культурального дослідження негативні, слід продовжувати стандартну рекомендовану схему лікування; D(GPP)

Коментар робочої групи: *якщо не верифікований інший діагноз*

- якщо можливий ТБ органів дихання, то на культуральне дослідження слід направляти аутопсійні зразки. D(GPP)

Коментар робочої групи: *доповнити обстеження цитологічними та гістологічними дослідженнями легень з бактеріологічним дослідженням отриманого матеріалу*

Р20 Для діагностики активного ПЗТБ:

- слід обговорити з пацієнтом переваги та недоліки як біопсії, так і голкової аспірації, щоб отримати належний матеріал для діагностики. B(DS)

- Якщо можливий ПЗТБ, то частину зазначених нижче зразків або всі ці зразки слід помістити у суху банку (а не у формалін) і надіслати на культуральне дослідження щодо ТБ: D(GPP)

- біопсія лімфовузлів;
- гній, який аспірований з лімфовузлів;
- плевральна біопсія;
- хірургічний зразок, надісланий на планове культуральне дослідження;
- матеріал, який узятий під контролем рентгенологічного обстеженням, надісланий на планове культуральне дослідження;
- гістологічний зразок;
- аспіраційний зразок.
- аутопсійний зразок.

- працівники, які проводять мікробіологічні дослідження, повинні у звичайному порядку провести культуральне дослідження цих зразків щодо ТБ (навіть якщо цього не вимагається); D(GPP)

- відповідну схему лікування слід почати, не очікуючи результатів культурального дослідження, якщо гістологія та клінічна картина відповідають діагнозові «туберкульоз» (див. глави 6 та 7); C(DS)

- усім пацієнтам з ПЗТБ, слід зробити рентгенографію грудної клітки, щоб виключити або

підтвердити наявність супутнього ТБ органів дихання; крім того, слід розглянути питання про проведення тестів, описаних у табл. 27; D(GPP)

• відповідну схему лікування (див. глави 6, 7 і 9) слід продовжувати, навіть якщо наступні результати культурального дослідження негативні. D(GPP)

***Коментар робочої групи**: якщо не буде вирифікований інший діагноз*

*Також доцільно з метою діагностики та диференційної діагностики як легеневого, так і позалегеневого ТБ, а також для визначення активності туберкульозного запалення та ефективності лікування у дітей та дорослих, застосовувати в комплексному обстеженні внутрішньошкірний тест з АТР (див. розділ **5.2. «Діагностика активного туберкульозу»** даної КН)*

Табл. 27. Пропоновані дослідження по ділянках при діагностиці та оцінюванні туберкульозу, не пов'язаного з органами дихання

Ділянка	Метод візуалізації	Біопсія	Культура
Лімфатичний вузол		• Вузол	• Вузол або аспірат
Кістка/суглоб	• Оглядова рентгенографія та КТ • Магніто-резонансна візуалізація	• Уражена ділянка	• Біопсія або навколохребтовий абсцес • Ділянка захворювання або синовіальна рідина
Шлунково-кишковий тракт	• УЗД КТ органів черевної порожнини	• Сальник • Кишечник ***Коментар робочої групи**: л/в*	• Біопсія • Асцит
Сечостатева система	• Внутрішньовенна урографія • Ультразвукова ***Коментар робочої групи**: та інші рентгенологічні*	•Ділянка захворювання	• Ранкова сеча •Ділянка захворювання • Ендометріальний зіскоб
Дисемінований	• КТ грудної клітки з високою роздільністю • УЗД органів черевної порожнини	• Легеня • Печінка • Кістковий мозок	• Бронхіальний змив • Печінка • Кістковий мозок • Кров
Центральна нервова система	• КТ мозку • Магніто-резонансна візуалізація	• Туберкулема	• Спинномозкова рідина (СМР)
Шкіра		•Ділянка захворювання	• Ділянка захворювання
Перикард	• Ехокардіограма	• Перикард	• Перикардіальна рідина
Холодний/печінковий абсцес	• УЗД	•Ділянка захворювання	• Ділянка захворювання

Перехресні посилання:

Докладно про прискорені діагностичні тести див. у розділах 5.3 та 5.4.

Лікування хворих на активний ТБ описано у главах 6, 7 і 9.

Докладно про відстеження контактів див. у розділі 12.2.

Докладно про повідомлення і посилений нагляд див. у главі 14.

5.3. Прискорені діагностичні тести: молекулярні методи

5.3.1. Клінічний вступ

Молекулярні зонди для діагностики

Розроблено ряд методів, які спрямовані на визначення ділянок мікобактеріальної ДНК та їх ампліфікації, дозволяючи швидко отримати результат. Проте, такі тести можуть давати хибні негативні та хибні позитивні результати. Хибні позитивні результати можуть – хоча й нечасто – виникати через забруднення зразка мікобактеріями середовища, що спричиняє неспецифічне зв'язування з зондом. Хибні негативні результати зустрічаються частіше, зокрема через малу кількість мікроорганізмів або, у деяких типах зразків, наприклад, СМР, через присутність інгібіторів. Специфічність і чутливість тестів порівнювалася з результатами щодо захворювання, підтвердженими культурою. Проте, оскільки 20-30% випадків легеневого ТБ і ще більша частка позалегеневого ТБ не підтверджуються культурою, то результативність молекулярних тестів у цих умовах оцінити важко.

Молекулярні зонди для підтвердження видів

Специфічна ідентифікація видів іноді можна проводити безпосередньо зі зразка за допомогою методів, згаданих вище. У більшості випадків це буде можливо тільки для мікроорганізмів комплексу *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum*). Проте, ці методи можуть забезпечити завчасну диференціацію між цими організмами та мікобактеріями оточуючого середовища. Ці тести є найбільш ефективними у застосуванні до зразків, у яких мікобактерії виявлені шляхом мікроскопічного дослідження. Їхнє використання наразі рекомендується для підтвердження істинного ТБ (тобто трансмісивного захворювання) перед проведенням широкого комплексу заходів з відстеження контактів, наприклад, у школі або лікарні.{6}

Якщо зразок дає позитивний результат при культуральному дослідженні, то можна швидко ідентифікувати декілька видів, що зазвичай зустрічаються. Це можна зробити, застосувавши розширений діапазон проб на основі ампліфікації ДНК або використавши неампліфіковані гібридизаційні зонди. Обидва ці підходи ефективні, тому що великі кількості мікроорганізмів, присутні у позитивній культурі, дозволяють подолати проблеми, пов'язані з низькою кількістю бактерій та інгібуванням у первинному зразку.

Референс служба щодо мікобактерій, яка працює у HPA, у робочому порядку підтверджує лікарям, чи є отримана позитивна культура комплексом *M. tuberculosis* або ні.

Молекулярні зонди для визначення резистентності до рифампіцину

Поширеність мультирезистентних штамів *M. tuberculosis* (МР ТБ) у Великій Британії низька (~1%) (див. Додаток G). Проте, у деяких районах країни та у деяких групах населення поширеність набагато вище. Слід зазначити, що монорезистентність до рифампіцину мають приблизно 5% штамів, стійких до цього препарату, але великою мірою резистентність до рифампіцину пов'язана з одночасною резистентністю до ізоніазіду (~95%). Отже, виявлення резистентності до рифампіцину можна використовувати як маркер МР ТБ із високим рівнем точності.

Резистентність до рифампіцину зазвичай обумовлена однією чи кількома з декількох можливих мутацій гену *rpo*B, і ці мутації можна виявити методом на основі ПЛР. Позитивний результат такого тесту повинен привести до вжиття заходів інфекційного контролю та медикаментозного лікування МР ТБ доти, доки не будуть проведені стандартні тести лікарської чутливості. Фактори ризику щодо МР ТБ, які повинні призвести до таких тестів на резистентність до рифампіцину, наведені у розділі 9.1. Клініцисти мають знати, що при цих тестах зустрічається незначна (<5%) частка хибних негативних результатів, тому що деякі мутації, які викликають резистентність до рифампіцину, наявні не у гені *rpo*B, на який проводиться тест.{64},{65}

Молекулярне типування ізолятів M. tuberculosis

У минулому типування штамів *M. tuberculosis* strains проводилося в основному для виявлення попередніх подій. Значною мірою це пояснювалося тим, що наявні методи були відносно повільні (наприклад, поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів). Новіші методи, основані на виявленні змінних кількостей тандемних повторних послідовностей у геномі *M. tuberculosis* (змінна кількість тандемних повторів (ЗКТП)/типування мікобактеріальних розсіяних повторних одиниць (МРПО),

піддаються автоматизації. Завдяки цьому з'явилися швидкісні системи типування з високою пропускною здатністю. Перевагою цих систем також є оцифровані дані, які забезпечують набагато легше комп'ютеризоване зберігання і аналіз, ніж попередні методи типування. Якщо цією оперативністю методу скористатися для типування штамів, оскільки вони ізольовані, то можливі зв'язки між пацієнтами можна виявити достатньо рано для того, щоб припинити процес передачі захворювання. Отже, епідеміологічний інструмент може вплинути на діагностику та передачу.

5.3.2. Методологічний вступ

З урахуванням використання молекулярних методів для прискореної діагностики ТБ був прийнятий огляд, що його готує Програма оцінки медичних технологій NHS{66}. Його мета полягає у проведенні системного огляду результативності наявних діагностичних тестів для виявлення мікобактерій. Огляд ще не опублікований.

У проекті огляду тестів, основаних на ампліфікації нуклеїнових кислот (NAAT), були визначені 163 дослідження, в яких NAAT порівнювалися з еталонним стандартом. Було проведено 105 порівнянь у дихальних зразках і 67 – у недихальних. У цих дослідженнях 77 з використаних тестів випускалися серійно (прямий тест ампліфікованої *Mycobacterium tuberculosis* - AMTD), Amplicor, лігазна ланцюгова реакція та Ampicis Mycо B), 86 – самими відповідними організаціями (вбудований елемент IS6110 або інші мішені).

Методологічні питання стосуються складності об'єднання даних діагностичних досліджень, зокрема через варіації у діагностичних порогах. Крім того, у дослідженнях повідомляються пари пов'язаних зведених статистичних даних (чутливість і специфічність), а не один елемент статистики, що вимагає альтернативних статистичних методів для об'єднання результатів. У цьому огляді представлені, на додаток до інформації про чутливість і специфічність, діагностичні СШ. Це – єдиний зведений показник діагностичної результативності, який, хоча й не легко застосовувати у клінічній практиці (він описує відношення шансів на позитивний результат тесту пацієнта з захворюванням порівняно з пацієнтом без захворювання), є зручним для використання при об'єднанні досліджень, тому що він часто є доволі постійним, незалежно від діагностичного порогу. Діагностичні СШ можна розрахувати на основі даних про чутливість і специфічність, а там, де тест не дає діагностичних доказів, діагностичні СШ дорівнюють 1. Зазначалося,{67} що діагностичні СШ на рівні 25 і більше можуть надавати переконливі діагностичні докази.

5.3.3. Доказові твердження

Оцінка медичних технологій (ОМТ) прискорених діагностичних тестів {66} ще не опублікована. ГРН розглянула проміжні результати, а саме статистику діагностичних СШ, розраховану шляхом порівняння NAAT з еталонним стандартом. Уся доказова база класифікована на рівні 2.

5.3.4. Від доказів до рекомендацій

Молекулярні зонди для діагностики

Керівництво ВООЗ з впровадження Xpert MTB/RIF. Технічні та операційні практичні підходи ВООЗ за 2013

Використання Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей

Xpert MTB/RIF слід використовувати замість звичайної мікроскопії, культурального дослідження і ТМЧ у якості першочергового діагностичного тесту у дорослих з підозрою на МРТБ або ВІЛ-асоційований ТБ (надійна рекомендація, доказова база високої якості).

Xpert MTB/RIF слід використовуватися замість звичайної мікроскопії, культурального дослідження і ТМЧ у якості першочергового діагностичного тесту у дітей з підозрою на МРТБ або ВІЛ-асоційований ТБ (надійна рекомендація, доказова база дуже низької якості).

Xpert MTB/RIF можна використовувати замість звичайної мікроскопії та культурального дослідження в якості першочергового діагностичного тесту у всіх дорослих з підозрою на ТБ (умовна рекомендація з огляду на необхідність залучення додаткових ресурсів, доказова база високої якості).

Xpert MTB/RIF можна використовувати замість звичайної мікроскопії та культурального дослідження в якості першочергового діагностичного тесту у всіх дітей з підозрою на ТБ (умовна рекомендація з огляду на необхідність залучення додаткових ресурсів, доказова база дуже низької якості).

Xpert MTB/RIF можна використовувати як додатковий до мікроскопії тест у дорослих з підозрою на ТБ, які не мають ризику розвитку МРТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ, особливо у разі необхідності проведення додаткових тестів зразків мокротиння з негативним результатом (умовна рекомендація з огляду на необхідність залучення додаткових ресурсів, доказова база високої якості).

Коментарі

Ці рекомендації стосуються використання Xpert MTB/RIF для зразків підготовленого та нативного мокротиння.

Ці рекомендації також стосуються зразків шлункових змивів та шлункового аспірату у дорослих та дітей. Рекомендація щодо дорослих ґрунтується на узагальненні рекомендації щодо дітей.

Ці рекомендації підтримують використання одного зразка мокротиння для діагностичного тестування та визнають, що обробка більшої кількості зразків збільшує чутливість методу Xpert MTB/RIF, але також вимагає додаткових ресурсів.

Діти з підозрою на легеневий ТБ, але з однократним негативним результатом тестування на Xpert MTB/RIF, повинні пройти подальше діагностичне тестування, а дитина з клінічною картиною, що свідчить про високу вірогідність ТБ, повинна пройти лікування, навіть при негативному результаті дослідження на Xpert MTB/RIF або за неможливості проведення такого дослідження.

Звичайна мікроскопія та посів залишаються основними дослідженнями, необхідними для моніторингу успішності лікування, а також для постановки ТМЧ до протитуберкульозних препаратів, окрім рифампіцину (включаючи ізоніазид та протитуберкульозні препарати другого ряду).

Розширення сфер використання Xpert MTB/RIF та включення його в алгоритми діагностики матиме значний вплив на функціональне впровадження, яке слід розбити на фази відповідно до національного стратегічного плану боротьби з ТБ.

Нові дані вказують на те, що Xpert MTB/RIF дає можливість виявляти такі штами з резистентністю до рифампіцину, які ТМЧ фенотипним методом визначає як чутливі. Зіставлення таких невідповідних результатів зазвичай вирішує ситуацію на користь Xpert MTB/RIF, а пацієнти, що були пропущені фенотипним ТМЧ, мають несприятливі результати лікування препаратами першого ряду.

Використання Xpert MTB/RIF для діагностики позалегеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих та дітей

Xpert MTB/RIF слід використовувати як пріоритетний метод замість звичайної мікроскопії та культурального дослідження в якості першочергового діагностичного тесту спинномозкової рідини серед пацієнтів з підозрою на туберкульозний менінгіт (надійна рекомендація враховуючи терміновість швидкої діагностики, доказова база дуже низької якості).

Xpert MTB/RIF можна використовувати в якості заміни звичайних тестів (включаючи звичайну мікроскопію, культуральне дослідження або гістопатологію) для проведення тестування зразків, отриманих з позалегеневих джерел (лімфатичні вузли та інші тканини) серед хворих з підозрою на позалегеневий ТБ (умовна рекомендація, доказова база дуже низької якості).

Коментарі

Особи з підозрою на позалегеневий ТБ, але з однократним негативним результатом дослідження Xpert MTB/RIF, повинні пройти подальше діагностичне тестування. Особи з клінічною картиною, що свідчить про високу вірогідність ТБ (особливо діти), повинні пройти лікування, навіть при негативному результаті дослідження на Xpert MTB/RIF або за неможливості проведення такого дослідження.

Для дослідження зразків спинномозкової рідини краще використовувати Xpert MTB/RIF, а не культуру, у випадку малого обсягу зразку або за неможливості взяття додаткових зразків для швидкої діагностики. При достатній кількості матеріалу слід використовувати методи концентрації для збільшення результативності.

Плевральна рідина є субоптимальним зразком для лабораторного підтвердження туберкульозного ураження плеври, незалежно від вибору методу дослідження. Краще робити дослідження біоптату плеври. Чутливість тестування зразків плевральної рідини за допомогою Xpert MTB/RIF дуже низька. Однак, усі особи з позитивним результатом дослідження плевральної рідини на Xpert MTB/RIF повинні пройти лікування від плеврального ТБ; особи з негативним результатом Xpert MTB/RIF повинні пройти інші тести.

Звичайна мікроскопія та посів залишаються основними дослідженнями, необхідними для моніторингу успішності лікування, а також для постановки ТМЧ до протитуберкульозних препаратів, окрім рифампіцину (включаючи ізоніазид та ПТП другого ряду).

Нові дані вказують на те, що Xpert MTB/RIF дає можливість виявляти такі штами з резистентністю до рифампіцину, які культуральне дослідження ТМЧ визначає як чутливі. Зіставлення таких невідповідних результатів зазвичай вирішує ситуацію на користь Xpert MTB/RIF, а пацієнти, що були пропущені при культуральному дослідженні ТМЧ, мають несприятливі результати лікування препаратами першого ряду.

Ці рекомендації не стосуються зразків калу, сечі або крові через брак даних по застосуванню Xpert MTB/RIF для аналізу таких зразків.

Доказова база на лютий 2013 року

З моменту виходу в світ початкових рекомендацій ВООЗ у 2010 році була опублікована додаткова доказова література. Було здійснено декілька оглядів опублікованої літератури, серед яких – Кокрановський огляд за січень 2013 року. У ньому оцінювалася література, яка була в наявності до кінця грудня 2011 року. У 2012 та 2013 роках була опублікована значна кількість додаткової літератури і огляд, виконаний на замовлення ВООЗ, включив у себе усі дані про використання Xpert MTB/RIF, опубліковані до кінця лютого 2013 року.

Огляди мали наступну тематику:

- Використання Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих;

- Використання Xpert MTB/RIF для діагностики позалегеневого ТБ у дорослих та дітей;

- Використання Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дітей;

- Фінансова доступність та економічна доцільність методу

Xpert MTB/RIF для діагностики туберкульозу

Використання Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дорослих

У систематичний огляд були включені загалом 27 унікальних досліджень, до яких було залучено 9558 учасників. Два з 27 досліджень були багатоцентровими (в одному було залучено п’ять центрів з різними характеристиками, а в другому – шість). Два з 27 досліджень оцінювали використання Xpert MTB/RIF у закладах первинної медико-санітарної допомоги, де результати досліджень використовувалися для початку лікування в той самий день.

16 досліджень (59%) проводилися у країнах з низьким або середнім рівнем доходів.

При використанні як початковий діагностичний тест замість мікроскопії мазка мокротиння, Xpert MTB/RIF продемонстрував сукупну чутливість 88% (95% довірчий інтервал [ДІ], 84-92%) та сукупну специфічність 99% (95% ДІ, 98-99%), (22 дослідження, 9008 учасників).

При використанні як додатковий тест після негативного результату мікроскопії мазка мокротиння, сукупна чутливість тесту Xpert MTB/ RIF становила 68% (95% ДІ, 61-74%), а сукупна специфічність - 99% (95% ДІ, 98-99%), (23 досліджень, 7151 учасників).

При використанні у випадках ТБ, позитивного за мазком та за культурою, сукупна чутливість тесту Xpert MTB/ RIF становила 98% (95% ДІ, 97-99%) (23 дослідження, 1952 учасники).

При використанні для людей, що живуть з ВІЛ, сукупна чутливість тесту Xpert MTB/ RIF становила 79% (95% ДІ, 70-86%), (7 досліджень, 1789 учасників), а для осіб без ВІЛ-інфекції сукупна чутливість становила 86% (95% ДІ, 76-92%), (7 досліджень, 1470 учасників).

При використанні для виявлення резистентності до рифампіцину, сукупна чутливість тесту Xpert MTB/RIF досягнула 95% (95% ДІ, 90-97%), (17 досліджень, 555/2624 загальна кількість зразків), а сукупна специфічність - 98% (95% ДІ, 97-99%), (24 дослідження, 2414 зразки).

Дослідження Xpert MTB/RIF мало високу точність у вирізненні мікобактерій ТБ з-поміж нетуберкульозних мікобактерій у клінічних зразках: серед 180 зразків з нетуберкульозними мікобактеріями Xpert MTB/ RIF виявив позитивний результат лише в одному зразку, де мав місце рост нетуберкульозних мікобактерій (14 досліджень, 2626 учасників).

Використання Xpert MTB/RIF для діагностики позалегеневого ТБ у дорослих та дітей

В огляд були включені 15 опублікованих та 7 неопублікованих досліджень (5922 зразка). Більшість досліджень проводилися на територіях з високим тягарем ТБ. Через неоднорідність типів зразків, включених в дослідження, у мета-аналіз були включені попередньо визначені групи зразків (плевральна рідина, зразки лімфовузлів (тканина та аспірат), інші тканини та спинномозкова рідина), з порівнянням з результатами дослідження культури та зі змішаним референс-стандартом*.

При використанні культури як референс-стандарту, сукупна чутливість дослідження тканин або аспірату лімфовузлів за допомогою Xpert MTB/RIF становила 84,9% (95% довірчий інтервал [ДІ], 72,1-92,4%) (14 досліджень, 849 зразків); сукупна чутливість дослідження шлункового вмісту становила 83,8% (95% ДІ, 65,9-93,2%) (12 досліджень, 1258 зразків); а при дослідженні зразків інших тканин вона становила 81,2% (95% ДІ, 67,7-89,9%) (12 досліджень, 699 зразків). При дослідженні спинномозкової рідини з використанням Xpert MTB/RIF, сукупна чутливість методу у порівнянні з культуральним дослідженням як референс-стандартом становила 79,5% (95% ДІ, 62,0-90,2%) (16 досліджень, 709 зразків); у порівнянні зі змішаним референс-стандартом цей показник становив 55,5% (95% ДІ: 44,2-66,3%) (6 досліджень, 512 зразків). Сукупна чутливість дослідження плевральної рідини з використанням Xpert MTB/RIF у порівнянні з культуральним дослідженням становила 43,7% (95% ДІ, 24,8-64,7%) (17 досліджень, 1385 зразків); сукупна чутливість у порівнянні зі змішаним референс-стандартом становила 17,0% (95% ДІ, 7,5-34,2%) (7 досліджень, 698 зразків). Сукупна чутливість завжди була вище 98,7%, коли Xpert MTB/RIF порівнювали із змішаним референс-стандартом. Дані по інших типах зразків (асцитична рідина, перикардіальний ексудат, сеча, кров та кал) були обмежені, тому не аналізувалися за підгрупами.

Використання Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ та резистентності до рифампіцину у дітей

Загалом в огляд було включено 16 досліджень (12 опублікованих, 4 неопублікованих). Усі дослідження виконувалися на вищих рівнях медичної допомоги, а діти, які брали участь в дослідженні, в основному отримували стаціонарне лікування.

Діагностика легеневого туберкульозу оцінювалася у 13 дослідженнях за участю 2603 учасників. Загальна сукупна чутливість методу MTB/RIF у порівнянні з культуральним дослідженням як референс-стандартом у дітей з підозрою на туберкульоз становила 66% (95% ДІ, 52-77%) у 10 дослідженням з використанням мокротиння, утвореного в результаті відкашлювання або індукції; сукупна чутливість 7 досліджень з використанням шлункового аспірату становила 66% (95% ДІ, 51-81%). Сукупна специфічність дослідження Xpert MTB/RIF у порівнянні з культуральним дослідженням як референс-стандартом становила принаймні 98% з вузькими довірчими інтервалами. Сукупна чутливість дослідження зразків у дітей з негативним результатом культурального

дослідження з використанням Xpert MTB/RIF при використанні клінічного ТБ як референс-стандарту була дуже низькою і складала лише 4% для зразків мокротиння, отриманого в результаті відкашлювання або індукції (8 досліджень) та 15% для зразків шлункових змивів або аспірату (3 дослідження); довірчі інтервали були широкими, що вказує на значну можливість гіпердіагностики ТБ у дітей з використанням клінічних проявів ТБ як референс-стандарту. Чутливість дослідження Xpert MTB/RIF у виявленні резистентності до рифампіцину у педіатричній практиці становила 86% (95%ДІ, 53-98%).

Фінансова доступність та економічна доцільність використання Xpert MTB/RIF для діагностики ТБ

Були знайдені 12 опублікованих статей, де порівнювалася вартість існуючого алгоритму діагностики ТБ та МРТБ з вартістю використання Xpert MTB/RIF в якості початкового діагностичного тесту або як подальшого дослідження після мікроскопії мазка мокротиння. Більшість досліджень проводилися у Південній Африці; два дослідження включали в себе інші країни, що знаходяться в Африці південніше Сахари (Ботсвана, Лесото, Намібія, Свазіленд та Уганда); одне дослідження включало країни колишнього СРСР; і один глобальний аналіз включав у себе всі країни. Сім досліджень з 12 досліджували витрати, а в п’яти проводився аналіз економічної доцільності. Широка варіативність методів, які використовувалися, фундаментальних припущень та запланованого використання Xpert MTB/RIF унеможливила систематичний огляд, однак за цих обмежень висновками огляду були наступні:

- Використання Xpert MTB/RIF для діагностики ТБ та МРТБ є економічно доцільним у порівнянні з існуючими практиками при застосуванні цієї технології пвідношенню до усіх осіб з підозрою на туберкульоз та ВІЛ-позитивних осіб з підозрою на туберкульоз;

- Вартість виконання одного дослідження з використанням Xpert MTB/ RIF становила 15–39 дол. США, в залежності від вартості картриджу та того, де розташований апарат;

- Використання Xpert MTB/RIF може зекономити кошти хворих на туберкульоз;

- Використання Xpert MTB/RIF коштує дорожче, ніж існуючі практики, але збільшена вартість представляє собою лише невелику долю коштів, наявних для впровадження програм по контролю за ТБ.

Розташування апарату та вибір закладу

Апарат GeneXpert може бути розміщений будь-де, як в периферійній клініці, в мобільній лабораторії або в кабінеті лікаря, так і в референс-лабораторії з високим навантаженням.

Вибір закладу залежить від тестового навантаження та ефективності системи направлень пацієнта і повинен приймати до уваги вимоги інфраструктури, потенціал людських ресурсів та вартість обслуговування.

Для забезпечення вимог інфраструктури та оптимізації навантаження апарату та вартості обслуговування, обладнання часто розміщують вище периферійного рівня, що вимагає надійної системи направлення зразків або пацієнтів. Загалом, хоча навик використання Xpert MTB/RIF необхідний на рівні референс-лабораторії для того, щоб здійснювати моніторинг та надавати підтримку національній лабораторній мережі, тестування за допомогою Xpert MTB/RIF не повинне виконуватися лише в централізованих референс-лабораторіях, оскільки найбільша перевага такого тестування для пацієнтів має місце тоді, коли тестування проводиться якомога ближче до місця надання допомоги пацієнту.

За наявності апарату GeneXpert тести з використанням Xpert MTB/RIF не вимагають додаткового лабораторного обладнання, але складність пристрою вимагає дотримання певних умов та присутності певної інфраструктури для забезпечення його ефективного використання. Ці вимоги можуть обмежити коло місць розташування апарату. Апарат вимагає:

- Стабільного та постійного електропостачання для уникнення переривання процедури та втрати результатів, марної витрати картриджів та можливого пошкодження або відмови модулів;

- Захисту від крадіжок, особливо комп’ютера;

- Температури довкілля в межах 15–30 °С у приміщенні, де розташований апарат;

- Достатнього місця для зберігання картриджів при температурі від 2 до 28°С;

- Навченого персоналу для виконання тесту;

- Заходів біобезпеки, аналогічних тим, що необхідні при прямій мікроскопії мазка мокротиння та описаним у керівництві ВООЗ «Біобезпека в ТБ лабораторіях»[51] за 2012 р.

При виборі місця розташування тесту Xpert MTB/RIF слід взяти до уваги наступне:

1. Цільові групи для тестування на Xpert MTB/RIF;

2. Діагностичний шлях або алгоритм, що використовується, а також наявність інших скринінгових або діагностичних тестів у закладі та лабораторній мережі;

3. Наявне або очікуване навантаження закладу, який обслуговує цільову групу пацієнтів;

4. Існування та структура системи транспортування зразків та направлення пацієнтів;

5. Можливість направлення зразків на подальше тестування чутливості після виявлення резистентності до рифампіцину;

6. Наявність адекватної інфраструктури;

7. Наявність зацікавленого персоналу, який може пройти навчання, виконувати тести та утримувати обладнання в порядку;

8. Фінансування для покриття капітальних та поточних витрат;

9. Наявність достатнього потенціалу для належного лікування хворих, у яких виявлено туберкульоз та рифампіцин-резистентний туберкульоз.

Тестування та ведення пацієнтів

Вибір осіб, які повинні пройти тестування

Рішення щодо необхідності призначення тестування на Xpert MTB/RIF повинне прийматися медичним працівником після ретельної оцінки ризику вірогідності ТБ у кожної особи, яка відвідує медичний заклад. Щоб полегшити прийняття рішення про необхідність призначення тестування на Xpert MTB/ RIF та визначення етапу діагностичного процесу, на якому це доцільніше робити, цих осіб можна розподілити на групи, представлені нижче. Поновлений документ політики ВООЗ продовжує наполегливо рекомендувати використання Xpert MTB/RIF як початкового діагностичного тесту як в дорослих, так і у дітей з ризиком МРТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ, а також першочерговість цих двох груп у тестуванні на Xpert MTB/RIF за умови обмеженості ресурсів.

Група А

До цієї групи відносяться особи (дорослі та діти) з підозрою на туберкульоз, які можуть бути носіями резистентних МБТ (ці групи ризики визначаються згідно національних політик або за визначенням у Керівництві з програмного ведення ТБ з медикаментозною резистентністю[52] ВООЗ).

Вона також включає дорослих та дітей, які проходили лікування протитуберкульозними препаратами та у яких було знову діагностовано туберкульоз, тобто, усі категорії повторного лікування (невдача лікування, лікування після відриву від спостереження, лікування після рецидиву).

У таких осіб слід використовувати в якості первинного тесту Xpert MTB/RIF, а не звичайне мікроскопічне дослідження мазка, культуральне дослідження або ТМЧ.

В країнах або територіях з високою захворюваністю на рифампіцин-резистентний туберкульоз може бути прийняте рішення про застосування Xpert MTB/RIF для усіх випадків, позитивних за мазком, для швидкого визначення резистентності до рифампіцину.

Група В

Особам (дорослим та дітям) з підозрою на ВІЛ-асоційований туберкульоз в ідеалі слід рутинно пропонувати тестування на ВІЛ, краще перед проведенням дослідження на Xpert MTB/RIF. Тестування на ВІЛ повинне виконуватися згідно національних керівництв.

Серед дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, особа з підозрою на туберкульоз визначається як особа, яка повідомляє про один з наступних симптомів: наявний кашель, лихоманка, втрата ваги або потіння вночі.[53] У дітей, що живуть з ВІЛ, туберкульоз слід підозрювати у всіх дітей, що мають один з наступних симптомів: погана прибавка маси тіла, наявний кашель або контакт з хворим на туберкульоз в анамнезі.

Як засіб первинної діагностики у всіх осіб, що живуть з ВІЛ та мають ознаки ТБ, у осіб, які вже серйозно хворі і мають підозру на туберкульоз незалежно від їхнього ВІЛ-статусу, а також у осіб з невідомим ВІЛ-статусом, але з вагомими клінічними ознаками ВІЛ-інфекції на територіях з високою захворюваністю на ВІЛ або у представників груп високого ризику по ВІЛ слід використовувати Xpert MTB/RIF, а не звичайну мікроскопію мазка, культуральне дослідження або ТМЧ.

Рекомендації політики також дозволяють використання Xpert MTB/RIF в якості подальшого тестування після мікроскопії мазка мокротиння у дорослих, які не належать до групи ризику по МРТБ або ВІЛ-асоційованому ТБ. Ця рекомендація визнає, що дані систематичного огляду вказують на значну діагностичну перевагу Xpert MTB/RIF після мікроскопії, у порівнянні з культуральним дослідженням.[55] Однак ця рекомендація умовна, беручи до уваги значні потреби у ресурсах за умови, якщо усі особи з негативним результатом мазка мокротиння рутинно проходитимуть тестування на Xpert MTB/RIF. Таким чином, цю рекомендацію не слід сприймати як правило, що усі особи з негативним результатом мазка мокротиння повинні пройти дослідження на Xpert MTB/RIF, але як можливу та добре обґрунтовану стратегію для певних територій.

Група C

До цієї групи відносяться дорослі з підозрою на туберкульоз, які не мають ризику МРТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ (тобто дорослі з негативним або невідомими ВІЛ-статусом та які не є членами групи підвищеного ризику по ВІЛ або які живуть на територіях з низькою захворюваністю на ВІЛ).

Ці особи можуть пройти тестування на Xpert MTB/RIF в якості первинного дослідження на туберкульоз. Якщо обмежені ресурси не дають можливості використовування Xpert MTB/RIF для всіх осіб, спочатку можна провести дослідження мазка мокротиння; застосування Xpert MTB/RIF для осіб з негативним результатом дослідження мазка мокротиння допоможе виявити ті випадки ТБ, які були пропущені дослідженням мікроскопії мазка мокротиння.

Поновлений документ політики ВООЗ рекомендує застосування тесту Xpert MTB/RIF для усіх осіб (дорослих та дітей) з підозрою на туберкульоз. Ці рекомендації є умовними, беручи до уваги значні потреби у ресурсах за умови програмного тестування кожної особи з підозрою на туберкульоз (в багатьох країнах це численні групи) з використанням Xpert MTB/RIF. Рекомендація для дорослих ґрунтується на більш значній доказовій базі, ніж рекомендація для дітей, однак, беручи до уваги діагностичні труднощі діагностики ТБ у педіатричній практиці, дітям може бути віддана пріоритетність тестування на Xpert MTB/RIF в умовах обмеженості ресурсів.

Група D

До цієї групи відносяться усі особи з підозрою на туберкульоз (дорослі та дати). Xpert MTB/RIF може використовуватися як засіб первинної діагностики ТБ. Це може призвести до збільшення кількості пацієнтів з бактеріологічним підтвердженням захворювання та скоротити час до призначення лікування[56]. Обмеженість ресурсів може вплинути на здатність національних програм здійснювати тестування усіх осіб з цієї групи на Xpert MTB/RIF.

На багатьох територіях більшість осіб з підозрою на туберкульоз не матимуть факторів ризику МРТБ або ВІЛ-асоційованого ТБ. Тому слід ретельно зважити потреби у ресурсах, а також економічну доцільність рутинного призначення тестування на Xpert MTB/RIF. Першим кроком діагностичного алгоритму може бути мікроскопія мазка мокротиння, тоді як Xpert MTB/RIF використовуватиметься

як засіб подальшого тестування для осіб з негативним результатом мікроскопії мазка мокротиння та підозрою на туберкульоз, щоб виявити випадки ТБ, пропущені мікроскопічним дослідженням.

Хоча Xpert MTB/RIF є більш дорогим аналізом, аніж звичайна мікроскопія мазка мокротиння, його використання в якості первинного діагностичного тесту збільшить кількість пацієнтів з бактеріально підтвердженим ТБ, за умови вищої чутливості Xpert MTB/RIF, особливо на територіях з високою поширеністю ВІЛ. Такий алгоритм може потребувати додаткових заходів скринінгу з застосуванням або рентгенограми грудної клітки (при наявності та фінансовій доступності) або подальшої клінічної оцінки, наприклад, застосування дотестового інструменту скринінгу для зниження кількості осіб, яким буде призначено тестування, беручи до уваги те, що на більшості територій переважна більшість (напр. ~90%) осіб з підозрою на туберкульоз матимуть негативний результат мікроскопії мазка мокротиння. Необхідно провести операційні дослідження для конкретних територій, щоб зрозуміти економічну доцільність використання мікроскопії мазка мокротиння, рентгенографію грудної клітки або і те, і друге перед дослідженням на Xpert MTB/RIF.

Ефективність тесту

Як і у випадку будь-якого іншого діагностичного тесту, ефективність Xpert MTB/RIF залежить від превалювання цілей дослідження (діагностика захворювання на туберкульоз та резистентності до рифампіцину) в популяції, що тестується, а також від застосованого референс-стандарту.

Точність референс-стандарту

Дослідження культури вважається найкращим референс-стандартом для активного ТБ, і цей референс-стандарт використовувався в систематичному огляді застосування Xpert MTB/RIF при легеневому туберкульозі. Методи ТМЧ з використанням рекомендованих ВООЗ критичних концентрацій, що базуються на фенотипних культуральних дослідженнях, слугували референс-стандартом для досліджень резистентності до рифампіцину.

В трьох дослідженнях були виявлені обмеження фенотипних методів ТМЧ, зокрема з використанням автоматизованого тесту BACTEC MGIT (пробірка з індикацією росту мікобактерій) 960 Mycobacterial Detection System (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, United States) для виявлення резистентності до рифампіцину. В одному дослідженні брали участь кілька Супранаціональних ТБ референс-лабораторій (Van Deun 2009); дослідження показало, що система BACTEC 460 та система BACTEC MGIT 960 пропустили певні штами, пов'язані з резистентністю до рифампіцину низького рівню.58 Ще одне дослідження (Williamson 2012) використовувало тести Xpert MTB/RIF та секвенування генів; було виявлено чотири пацієнти (три з наявною клінічною інформацією), у яких в ізолятах ТБ були виявлені мутації гену rpoB, але за результатами дослідження на системі MGIT 960 вони видавалися чутливими до рифампіцину. В цьому дослідженні у 2/49 (4.1%) пацієнтів, в ізолятах яких не було виявлено явних мутацій гену rpoB, лікування було невдалим, у порівнянні з 3/3 (100%) пацієнтів, в ізолятах яких були мутації гену rpoB, але за фенотипними дослідженням вони були чутливими до ріфапіцину.

Дослідження, в якому брали участь пацієнти, які проходили повторне лікування, (Van Deun 2013), виявило, що декілька мутацій гену rpoB, які зумовлюють резистентність до рифампіцину низького рівня, часто пропускаються швидкими ТМЧ фенотипним методом, особливо з застосуванням системи MGIT 960, а також, у меншій мірі, культуральними ТМЧ на твердих середовищах. Автори допускають, що це може бути причиною того, що молекулярний ТМЧ на резистентність до рифампіцину вважається недостатньо специфічним.60 Хоча в дослідженні брали участь пацієнти, які проходили повторне лікування, результати також вважаються придатними для нових випадків ТБ (Van Deun, в особистому спілкуванні, 2013).

Тому, при визначенні специфічності методу молекулярного ТМЧ з використанням лише фенотипного ТМЧ як референс-стандарту може мати місце недооцінка специфічності молекулярного методу ТМЧ. В світлі цих результатів незрозуміло, чи є Xpert MTB/RIF більш ефективним для виявлення резистентності до рифампіцину, ніж фенотипні методи ТМЧ, та в якій мірі.

ВООЗ і надалі збиратиме та оцінюватиме дані з цього питання та проведе офіційний огляд точності стандартів фенотипних досліджень резистентності по мірі появи достатньої кількості даних.

Використання Xpert MTB/RIF для виявлення туберкульозу

За високої чутливості Xpert MTB/RIF у виявленні ТБ (88%), прогностична цінність негативного результату є вищою за 98% як на територіях з низькою захворюваністю на ТБ, так і на територіях з високою захворюваністю на ТБ, тобто, негативний результат дослідження точно виключає наявність ТБ у більшості ситуацій. Зазвичай, на територіях з високим тягарем ТБ, від 10% до 20% осіб з респіраторними симптомами матимуть туберкульоз, підтверджений дослідженням культури. В таких регіонах переважна більшість пацієнтів з негативним результатом дослідження на Xpert MTB/RIF не матимуть ТБ. Однак, здатність будь-якого діагностичного тесту з використанням зразків мокротиння виявляти туберкульоз залежить від якості зібраних зразків; тому в осіб з негативним результатом дослідження на Xpert MTB/RIF все-таки може бути туберкульоз. Тому особи, по відношенню яких все ще зберігається підозра на туберкульоз після негативного результату тесту на Xpert MTB/RIF, можуть потребувати клінічного ведення та додаткового діагностичного тестування, наприклад, повторного тесту на Xpert MTB/RIF з використанням іншого зразка мокротиння.

Специфічність Xpert MTB/RIF для виявлення ТБ дуже висока (99%), а хибно-позитивні результати можуть бути пов’язаними з тим, що дослідження Xpert MTB/RIF виявляє мертві бактерії M.Tuberculosis, які не виявляються дослідженням культури, що на сьогодні вважається за референс-стандарт. Беручи до уваги те, що специфічність дослідження на Xpert MTB/RIF не становить 100%, прогностична цінність позитивного результату тесту Xpert MTB/ RIF зазнає негативного впливу на територіях з низькою захворюваністю або у популяціях з низькою захворюваністю на туберкульоз. Тестування на туберкульоз зазвичай не призначається для загальної популяції без симптомів захворювання, а тільки особам з підозрою на туберкульоз після виконання певних скринінгових заходів, наприклад, оцінки симптомів або рентгенограми грудної клітки. Такі процедури скринінгу підвищують виявлення ТБ у тестованій групі та покращують прогностичну цінність позитивного результату, зменшуючи таким чином ризик хибно-позитивних результатів.

Використання Xpert MTB/RIF для виявлення резистентності до рифампіцину

При високій чутливості Xpert MTB/RIF у виявленні резистентності до рифампіцину (95%), прогностична цінність позитивного результату (відсоток випадків, діагностованих як чутливі до рифампіцину, які насправді є чутливими) є вищою за 98% як на територіях з низькою частотою резистентності до рифампіцину, так і на територіях з високою частотою резистентності. Тому негативний результат дослідження точно виключає можливість резистентності до рифампіцину та, зазвичай, для підтвердження негативного результату не вимагається додаткового тестування. У рідких випадках, коли є велика імовірність МРТБ у пацієнта навіть після отримання негативного результату дослідження на Xpert MTB/RIF, можна провести подальше фенотипне дослідження медикаментозної чутливості для виявлення резистентності до рифампіцину, зумовленої змінами у інших регіонах ДНК, ніж rpoB, виявлених дослідженням Xpert MTB/RIF. Адміністративні помилки трапляються частіше, ніж технічні, а неочікувані результати, що вказують на резистентність до рифампіцину, можуть належати іншому пацієнту. У разі сумнівів можна провести додатковий тест на Xpert MTB/RIF з використанням свіжого зразка.

Специфічність дослідження Xpert MTB/RIF у виявленні резистентності до рифампіцину дуже висока (98%), і все більше даних свідчить про те, що нечаста поява так званих хибно-позитивних результатів може бути пов’язана з виявленням штамів з дійсною резистентністю до рифампіцину на Xpert MTB/RIF, але які не виявляються за допомогою фенотипного ТМЧ, який на сьогодні є референс-стандартом. Такі штами містять клінічно значимі мутації в регіоні ДНК, що відповідає за резистентність до рифампіцину, та викликають захворювання, лікування якого препаратами першого ряду буде невдалим. Дослідження Van Deun та колег61 показало, що швидке фенотипне дослідження медикаментозної чутливості може пропустити значний відсоток штамів з резистентністю до рифампіцину (10-13%) у пацієнтів з невдачею першого курсу лікування та у пацієнтів з рецидивами хвороби.

Прогностична цінність позитивного результату для виявлення резистентності до рифампіцину (відсоток випадків, діагностованих як резистентні до рифампіцину, які є дійсно резистентними) з використанням Xpert MTB/RIF перевищує 90% на територіях або в групах пацієнтів з базовою

резистентністю до рифампіцину вище 15%, а вірогідно навіть вища, зважаючи на обмеження сучасного референс-стандарту, зазначені вище. У закладах або групах з невисокою частотою резистентності до рифампіцину прогностична цінність позитивного результату зазнає негативного впливу, але її можна значно покращити шляхом ретельної оцінки ризику у окремих пацієнтів та зваженого підходу до призначення тестування, що збільшить дотестову вірогідність резистентності до рифампіцину. Важливо розрізняти нові випадки та випадки повторного лікування ТБ; у випадках повторного лікування вірогідність МРТБ значно вища. Згідно даних дослідження медикаментозної резистентності, отриманих з 114 країн, глобальний відсоток МРТБ серед випадків повторного лікування становить 20% (95% ДІ, 13-26%), що в кілька разів вище, ніж відсоток нових випадків з МРТБ (3.7% ; 95% ДІ, 2.1-5.2%).27 Тому, навіть на територіях з низкою захворюваністю на МРТБ, тестування випадків повторного лікування ТБ на Xpert MTB/RIF приведе до високої прогностичної цінності позитивного результату для виявлення резистентності до рифампіцину.

NICE 117 Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, 2011

Молекулярні зонди для визначення резистентності до рифампіцину

Знов таки, ГРН визнала переваги швидких результатів для вивчення медикаментозної резистентності, але відзначила, що фактори ризику щодо МР ТБ слід використовувати для визначення заходів з інфекційного контролю за першої можливості.

Молекулярне типування ізолятів M. tuberculosis

Хоча ці методи не піддавалися формальній ОМТ, вони розглядалися НРА, і була погоджена єдина стратегія з використанням системи ЗКТП/МРПО на основі 15 точок. Така стратегія була рекомендована у Плані дій щодо ТБ.{2}

5.3.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р21 Прискорені діагностичні тести на комплекс *M. tuberculosis (M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum)* на первинних зразках слід використовувати тільки за наступних умов: D(GPP)

- якщо швидке підтвердження діагнозу ТБ в особи з позитивним мазком мокротиння змінить надання медичної допомоги цій особі або
- перед проведенням масштабного заходу з відстеження контактів.

Р22 Клініцистам слід усе одно розглядати діагноз ПЗТБ, якщо прискорені діагностичні тести є негативними, наприклад у плевральній рідині, СМР та сечі. B(DS)

Р23 Клінічні ознаки та інші лабораторні результати, що відповідають туберкульозному менінгіту, мають призводити до лікування (див. розділ 7.1), навіть якщо прискорений діагностичний тест негативний, тому що можливі наслідки для пацієнта є важкими. D(GPP)

Р24 Перш ніж починати масштабну ініціативу з відстеження контактів (наприклад, у школі чи лікарні), необхідно підтвердити вид *Mycobacterium* як комплексу *M. tuberculosis* за допомогою прискорених діагностичних тестів на матеріалі, позитивному за мікроскопією або культурою. Якщо тести не дають переконливих результатів або затримуються, слід застосовувати клінічну оцінку. D(GPP)

Р25 Якщо оцінка ризиків показує, що у пацієнта МР ТБ (див. розділ 7.1), то: D(GPP)

- слід провести прискорені діагностичні тести на резистентність до рифампіцину
- в очікуванні результату тестів слід розпочати заходи інфекційного контролю та лікування від МР ТБ, як зазначено у главі 9.

Р26 Прискорені діагностичні тести для визначення комплексу *M. tuberculosis* слід проводити на біопсійному матеріалі тільки якщо: D(GPP)

- весь зразок без необхідності поміщений у формалін;

- КСБ видні на мікроскопі.

Перехресні посилання:

Докладно про ведення медикаментозно-чутливого ТБ див. у главах 6 і 7. Докладно про ведення медикаментозно-резистентного ТБ див. у главі 9.

5.4. Прискорені діагностичні тести: автоматизоване культуральне дослідження на рідкому середовищі

5.4.1. Клінічний вступ

Клініцистам рекомендується у всіх можливих випадках отримувати культуральне підтвердження ТБ.{68} Це не тільки підтверджує діагноз, а й дозволяє одержувати матеріал для визначення медикаментозної чутливості, що важливо, враховуючи нинішні рівні медикаментозної резистеності в Англії та Уельсі. Виявлення резистентності до ізоніазіду (наразі 6% ізолятів) вимагає модифікації лікування (див. розділ 9.4), а виявлення МР ТБ (наразі близько 1% ізолятів) потребує інших процедур інфекційного контролю (див. розділ 9.3) та індивідуалізованих схем лікування на основі даних про медикаментозну чутливість.

Донедавна культуральні дослідження на мікобактерії проводилися переважно на твердих середовищах, середовищі Левенштейна-Йєнсена або у бульйонних середовищах. Ці методи були повільні: для вирощування культури з матеріалу, позитивного за мікроскопією, потрібно було 2-4 тижні, а з негативного матеріалу – 4-8 тижнів. Нещодавно були розроблені прискорені методи культуральних досліджень, потенційними перевагами яких є швидший ріст і, отже, більш раннє отримання даних про медикаментозну чутливість, а також, можливо, підвищення чутливості.

Однією з цілей, поставлених у національному Плані дій щодо ТБ, є використання прискорених методів культуральних досліджень для діагностики усіх випадків ТБ.{2}

5.4.2. Методологічний вступ

Скорочений час автоматизованої обробки рідинної культури порівняно з твердими середовищами є безспірним фактом. Крім часу виявлення мікобактерій, у дослідженнях, де проводиться порівняння між твердими та рідкими середовищами, також констатується збільшення частки виявлення мікобактерій.{66} Про чутливість та/або специфічність у цих дослідженнях повідомляти неможливо, оскільки немає еталонного стандарту.

Автори не визначили досліджень, у яких би безпосередньо розглядалося питання про те, коли (тобто за яких обставин) автоматизовані методи дослідження рідинних культур є найбільш корисними для діагностики ТБ.

ОМТ прискорених діагностичних методів{66} ще не опублікована. ГРН розглянула проміжні висновки щодо методів дослідження рідинних культур.

5.4.3. Від доказів до рекомендацій

Ураховуючи доказову базу та самоочевидну швидкість автоматизованих культуральних досліджень на рідких середовищпх ГРН рекомендувала їх загальне використання.

Методи культуральних досліджень на рідких середовищахпотребують обробки партій зразків. Вартість їхнього використання в розрахунку на один тест збільшується, якщо в даний момент часу в лабораторії обробляється менше зразків. Збирання зразків у партії, що надсилаються до регіональних лабораторій, може не відображати майбутню організацію обслуговування, тому що за час існування цієї настанови ця технологія поширюється, проте у рекомендаціях згадується ефект пропускної здатності на результативність, контроль якості та економічну ефективність. Настанова NICE за відсутності клінічних доказів не може рекомендувати конфігурації обслуговування для вирішення цього питання, хоча ГРН розглядала «зіркоподібну» схему організації регіональних лабораторій

***Коментар робочої групи**: В Україні проблема потенційного недовантаження апаратів «BACTEC» не актуальна з огляду на їх обмежену чисельність (лише в лабораторії III рівня) та високу захворюваність на ТБ, тобто, їх використання є економічно обґрунтованим.*

5.4.4. РЕКОМЕНДАЦІЇ

P27 Клінічні зразки в ідеалі слід надсилати на культуральне дослідження автоматизованими рідинними методами, пам'ятаючи, що лабораторіям потрібний певний рівень пропускної здатності для забезпечення контролю якості. D(GPP)

Відповідно до нових рекомендацій ВООЗ щодо діагностики туберкульозу у дітей («Керівництво з організації лікування туберкульозу у дітей для національних програм боротьби з туберкульозом – 2-ге вид, 2014 рік»:

Процедури забору клінічних зразків для мікроскопії мазка

У цьому додатку проводиться огляд основних процедур для найбільш поширених методів забору клінічних зразків від дітей для мікроскопії мазків: харкотиння, аспірація шлунка та індукція мокротиння.

Харкотиння

Попередня інформація

Всі зразки мокротиння, відкашляні дітьми, слід направляти на мікроскопію мазків і, якщо можливо, мікобактеріальну культуру. Діти, які можуть відкашляти мокротиння, можуть бути заразними, тому їх, як і дорослих, слід просити зробити це зовні, а не в закритих приміщеннях (наприклад, у туалетах), якщо немає кабінету, спеціально обладнаного для цієї мети. Слід отримати два зразки мокротиння: зразок на-місці (при першій оцінці) і ранковий зразок (зібраний пацієнтом удома).

Процедура (адаптована з посилання 1)

1. Підбадьорити дитину, пояснюючи їй (і членам сім'ї) причину збору мокротиння.

2. Попросити дитину прополоскати рот водою перед відкашлянням зразка. Це допоможе видалити їжу та будь-які забруднюючі бактерії з порожнини рота.

3. Попросити дитину зробити два глибоких вдихи, затримати дихання на кілька секунд після кожного вдиху, а потім повільно видихнути. Попросити дитину вдихнути втретє, а потім з силою видихнути повітря. Попросити дитину вдихнути знову, а потім покашляти. Це має привести до отримання мокротиння з глибини легенів. Попросити дитину тримати контейнер для збору мокротиння близько до губ і плювати в нього обережно після продуктивного кашлю.

4. Якщо кількість мокротиння недостатня, пропонувати пацієнту знову відкашлятися, поки не буде отриманий задовільний зразок. Слід пам'ятати, що багато пацієнтів не може відкашляти мокроту з глибини дихальних шляхів протягом тільки кількох хвилин. Давати дитині достатньо часу, щоб відкашляти харкотиння, яке, як вона відчуває, відкашлюється при глибокому кашлі.

5. Якщо немає харкотиння, слід поводитися з контейнером як із використаним та належно утилізувати його.

Аспірація шлункового вмісту

Попередня інформація

Діти, хворі на ТБ, можуть проковтнути слиз, який містить M. tuberculosis. Аспірація шлункового вмісту – це метод, використовуваний для збору шлункового вмісту для підтвердження діагнозу ТБ методом мікроскопії та культури мікобактерій. Через стреси, викликані у дитини, і, як правило, низьку ефективність позитивності мазка при мікроскопії, цю процедуру слід використовувати, тільки якщо доступна культура, а також мікроскопія. Мікроскопія іноді може давати хибнопозитивні результати (особливо у ВІЛ-позитивних дітей, які доступні ризику відсутності нетуберкульозних мікобактерій). Культура дозволяє визначити сприйнятливість організму до протитуберкульозних препаратів.

Аспірати шлунка використовуються для забору зразків для мікроскопії і культур мікобактерій у дітей раннього віку, коли мокротиння не може бути ні спонтанно відкашлюваним, ні індуковано гіпертонічним розчином. Цей метод найбільш корисний для маленьких госпіталізованих дітей. Однак

діагностична ефективність (позитивна культура) з набору трьох аспіратів шлунка становить тільки близько 25-50% дітей, хворих на ТБ, тому негативний мазок або культура ніколи не виключають ТБ у дитини. Аспірати шлунка збирають у дітей раннього віку з підозрою на легеневий ТБ. Під час сну мукоциліарна система легенів транспортує слиз у горло. Слиз проковтується і залишається в шлунку до випорожнення шлунка. Тому зразки з найвищим виходом отримують насамперед уранці.

Аспірацію шлункового вмісту слід проводити кожного ранку два дні поспіль у кожного пацієнта. Ця кількість, здається, максимізує ефективність позитивності мазка. Слід зазначити, що ефективність першого шлункового аспірата найвища. Правильне виконання тесту зазвичай потребує двох людей (один робить тест і асистент). Дитина не має приймати їжу протягом не менше 4 годин (3 години для немовлят) перед процедурою. Діти з низькою кількістю тромбоцитів або кровотечею не проходять цю процедуру.

Потрібно таке обладнання:

- рукавички
- назогастральний зонд (зазвичай №10 Франція або більший)
- шприц ємністю 5, 10, 20 або 30 мл, з відповідним роз'ємом для назогастрального зонда
- лакмусовий папірець
- контейнер для зразків
- ручка (для маркування зразків)
- бланки заявок для лабораторії
- стерильна вода або фізіологічний розчин (0,9% NaCl)
- розчин бікарбонату натрію (8%)
- спирт/хлоргексидин.

Процедура

Аспірацію шлункового вмісту можна виконувати як процедуру в умовах стаціонару вранці, коли дитина прокидається, біля ліжка дитини або в процедурному кабінеті відділення (якщо є), або як амбулаторну процедуру (за умови, що заклад правильно обладнаний). Дитина не повинна їсти протягом не менше 4 годин (немовлята – протягом 3 годин) до цієї процедури.

1. Знайти асистента для допомоги.
2. Підготувати все обладнання перед початком процедури.
3. Розташувати дитину в положенні на спині або боці. Асистент має допомагати тримати дитину.
4. Виміряти відстань між носом і шлунком, щоб оцінити, наскільки необхідно вставити трубку, щоб досягти шлунка.
5. Приєднати шприц до назогастрального зонда.
6. Обережно вставити назогастральний зонд через ніс і просувати його в шлунок.
7. Відібрати вміст шлунка (аспірат) (2-5 мл), використовуючи шприц, прикріплений до назогастрального зонда.
8. Щоб перевірити правильність положення зонда, зробити тест вмісту шлунка лакмусовим папірцем: синій лакмус червоніє у відповідь на кисле середовище шлунка. (Це також можна перевірити, якщо проштовхнути повітря (наприклад, 3-5 мл) зі шприца в шлунок і прослухати стетоскопом живіт.)
9. Якщо рідина не видаляється, ввести 5-10 мл стерильної води або фізіологічного розчину і спробувати виконати аспірацію ще раз. Якщо не вдається, повторити процедуру. (Навіть якщо назогастральний зонд знаходиться в неправильному положенні і вода або фізіологічний розчин вводиться в дихальні шляхи, ризик побічних реакцій дуже малий). Не повторювати більше ніж три

рази.

10. Витягнути вміст шлунка (в ідеалі, принаймні 5-10 мл).

11. Перенести шлунковий сік зі шприца в стерильний контейнер (чашку для збору мокротиння).

12. Додати рівний об’єм розчину бікарбонату натрію до зразка (для того, щоб нейтралізувати кисле середовище шлунка і запобігти руйнуванню мікобактерій ТБ).

Після процедури

1. Протерти контейнер для зразків спиртом/хлоргексидином щоб запобігти перехресному зараженню, та прикріпити етикетку на контейнер.

2. Заповнити бланки заявок для лабораторії.

3. Транспортувати зразок (у термоконтейнері) до лабораторії для якнайскорішої обробки (протягом 4 годин).

4. Якщо ймовірно, що транспортування зразків потребуватиме більше 4 годин, помістити їх в холодильник (4-8°C) і зберігати в ньому, поки вони не будуть доставлені.

5. Дати дитині її звичайну їжу.

Безпека

Аспірація шлункового вмісту, як правило, не є процедурою, що генерує аерозоль. Крім того, оскільки ризиком передачі інфекції у дітей раннього віку низький, аспірацію шлункового вмісту можна вважати процедурою з низьким ризиком передачі ТБ, її можна безпечно виконувати біля ліжка дитини або в звичайному процедурному кабінеті.

Індукція мокротиння

Попередня інформація

Важливо зазначити, що, на відміну від аспірації шлункового вмісту, індукція мокротиння є процедурою, що генерує аерозоль. Тому, якщо можливо, цю процедуру слід виконувати в ізольованому приміщенні, що має достатні запобіжні заходи інфекційного контролю (негативний тиск, ультрафіолетове світло (виключається, якщо приміщення не використовується) і витяжний вентилятор.

Індукція мокротиння вважається процедурою з низьким рівнем ризику для дитини, яку обстежують на наявність ТБ. Повідомлялося про дуже малу кількість побічних реакцій на ліки, вони включають приступи кашлю, м’яке свистяче дихання і кровотечі з носа. Недавні дослідження показали, що ця процедура може бути виконана безпечно навіть у дітей раннього віку (2), хоча персонал повинен мати спеціальну підготовку і обладнання для виконання цієї процедура у таких пацієнтів.

Слід оглядати дітей заздалегідь, щоб переконатися, що вони почуваються досить добре, щоб пройти процедуру. Дітям із наведеними далі характеристиками не слід проводити індукцію мокротиння:

- недостатнє обмеження в їжі: якщо пройшло менше 3 годин після прийому їжі, відкласти процедуру до прийнятного часу;
- дуже тяжка дихальна недостатність (в тому числі швидке дихання, хрипи, гіпоксія);
- інтубація;
- кровотеча: низький рівень тромбоцитів, схильність до кровотечі, тяжкі носові кровотечі (симптоматичні або при кількості тромбоцитів у крові <50/мл крові);
- знижений рівень свідомості;
- значна астма в анамнезі (яку діагностував і лікував клініцист).

Процедура

1. Ввести бронхолітичний засіб (наприклад сальбутамол), щоб зменшити ризик хрипів

2. Провести інгаляцію гіпертонічним розчином (3% NaCl) протягом 15 хвилин або поки 5 мл розчину не будуть введені повністю.

3. Провести фізіотерапію грудної клітки, якщо потрібно; це корисно для мобілізації виділень.

4. Для дітей старшого віку, які можуть відхаркувати, слідувати процедурам, як описано в розділі «Харкотиння» вище, щоб зібрати мокротиння.

5. У дітей, які не можуть відхаркувати (наприклад діти раннього віку), виконати або:

- відсмоктування з носових ходів, щоб видалити носові секрети, або
- носоглоткову аспірацію для забору відповідного зразка.

Будь-яке обладнання, яке буде використовуватися повторно, слід дезінфікувати і стерилізувати перед використанням для наступного пацієнта.

Література

1. Laboratory services in tuberculosis control. Part II: Microscopy. («Лабораторна служба в боротьбі з туберкульозом. Частина II: мікроскопія».) Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/TB/98.258).

2. Zar HJ et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa («Індукція мокротиння для діагностики легеневого туберкульозу в немовлят і дітей раннього віку в міських умовах в Південній Африці»). Archives of Disease in Childhood, 2000, 82:305-308

6. Ведення туберкульозу органів дихання

6.1. Медикаментозне лікування

6.1.1. Клінічний вступ

ТБ органів дихання визначається як активний ТБ, який уражає будь-який з наступних органів:

- легені;
- плевральну порожнину;
- середостінні лімфатичні вузли;
- гортань.

Тривалість лікування

Щоденне прийняття рифампіцину та ізоніазіду протягом шести місяців з доданням у перші два місяці піразинаміду та/або етамбутолу, або стрептоміцину (шестимісячний режим із чотирьох препаратів) є доказовим «золотим стандартом» лікування ТБ протягом принаймні 15 останніх років. За більш ніж 30 років не винайдено жодного нового препарату I ряду. Докладаються зусилля для скорочення загального терміну лікування шляхом зменшення тривалості підтримуючої фази. Підставою для таких досліджень є результати лікування шестимісячним коротким курсом із застосуванням чотирьох ПТП протягом інтенсивної фази, які дають рівень вилікування і завершення лікування більше 95%, а частоту рецидивів – 0-3% як у клінічних випробуваннях{69}, так і у звичайному клінічному застосуванні.{70},{71} Такі контрольовані дослідження проводилися переважно серед дорослих, які не мають ВІЛ-позитивного статусу, а декілька досліджень було проведено серед ВІЛ-позитивних осіб або серед дітей.

Режим дозування

Проводилися також випробування щодо зменшення частоти лікування з порівнянням щоденного режиму дозування ПТП з режимом, який передбачав прийом ПТП у більших дозах двічі-тричі на тиждень. Цілі цих досліджень полягали у зменшенні загальної кількості прийнятих доз – як для сприяння дотриманню режиму лікування та контролю лікування, так і скорочення витрат на лікування у країнах з обмеженими ресурсами. Переривчасте інтермітуюче лікування можна проводити протягом як усієї початкової фази, так і усієї підтримуючої фази або ж з перервами протягом підтримуючої фази після інтенсивної початкової фази з щоденним прийомом. Певні побічні ефекти препаратів (наприклад, «грипоподібний синдром», тромбоцитопенія, шок і гостра ниркова недостатність) більш поширені при інтермітуючому прийомі рифампіцину, ніж при щоденному прийомі, і є імунологічно обумовленими. Режими з прийомом препаратів двічі-тричі на тиждень більше підходять для ДОТ, тому що потребують менш частого моніторингу лікування, що скорочує витрати на контроль, якщо він проводиться у медичному закладі.

Комбіновані препарати

Дотримання режиму лікування – головний визначальний чинник результату лікування.{72} Щоб сприяти дотриманню режиму, у початковій двомісячній фазі протягом інтенсивної фази лікування можна застосовувати комбіновані таблетки трьох препаратів (рифампіцину, ізоніазіду та піразинаміду), а у чотирьохмісячній підтримуючій фазі продовження – двох препаратів (рифампіцину та ізоніазіду). Проте, дози комбінованих таблеток відповідають тим, що встановлені для щоденного режиму дозування. Інша потенційна перевага комбінованих таблеток полягає в тому, що вони запобігають випадковій або ненавмисній монотерапії, яка протягом декількох тижднів може призвести до набуття медикаментозної резистентності МБТ до того ПТП, який застосовується, через декілька тижнів розвитку активної форми ТБ. Необхідно, однак, з обережністю приписувати та призначати ПТП у Великій Британії, тому що має місце схожість назв декількох із цих препаратів (див. табл. 28).

Табл. 27. Непатентовані та патентовані назви, які зазвичай плутають

Препарат(и)	Патентована назва
Рифампіцин (у США – рифампін)	Римактан, рифадин
Рифабутин	Мікобутин
Рифампіцин + ізоніазід	Рифінах, римактазид
Рифампіцин + ізоніазід + піразинамід	Рифатер
Ізоніазід	Риміфон (у Великобританії не продається)
Ібупрофен	Римафен

Збільшення прикореневих лімфатичних вузлів у дітей

Для дітей зі збільшеними прикореневими лімфатичними вузлами, які викликають бронхіальне стиснення і колапс із дихальною недостатністю, часто корисною виявляється додаткова терапія глюкокортикоїдами, хоча доказова база в цьому відношенні обмежена.{73}

6.1.2. Існуючі служби

Спеціалізовані туберкульозні клініки

В усіх районах країни майже у половини з надавачів послуг щодо ТБ, які брали участь у нашому огляді існуючих служб (див. розділ 2.8), була спеціалізована туберкульозна клініка. У Лондоні цей показник становив 64%, а в інших районах Англії та Уельсі – 53%. Можливо, існує тенденція щодо розміщення цих надавачів у службах з більш високим навантаженням щодо активного ТБ (що видно з кількості повідомлень), але це не відображено в навантаженні щодо скринінгу (кількості осіб, які пройшли скринінг). Іноді повідомляють, що скринінг проводиться в окремій клініці, але з наших даних не можливо встановити, чи має місце послідовність (або вигода) у наявності комбінованого підходу.

У цій настанові рекомендується надавати пацієнтам практичні та делікатні поради з урахуванням культурних особливостей, залучати їх до ухвалення рішень щодо лікування та призначати куратора, з яким вони можуть підтримувати зв'язок. Зведення ТБ служби у спеціалізовану клініку – єдиний спосіб допомогти колективу виконати цю задачу. Проте, зрозуміло, що це буде виправдано не в усіх населених пунктах.

Клініки на чолі з медсестрами для наступного контролю

Огляд існуючих служб показав, що поза межами Лондона у 31% надавачів послуг щодо ТБ були клініки на чолі з медсестрами для наступного контролю. У більшості цих закладів проводився певний контроль у пацієнта вдома. У Лондоні такі клініки були у 55% надавачів послуг щодо ТБ. У жодній з них не забезпечувався контроль пацієнтів удома. Мжна припустити, що різницю в наданні послуг такими клініками на чолі з медсестрами не можна пояснити навантаженням (кількістю повідомлень), рівнями забезпечення штатами або наявністю спеціалістів. З наших даних не можливо зробити висновок про те, чи спричинена ця різниця місцевими моделями епідеміології, географії або обслуговування, але всі ці фактори, безперечно, слід було враховувати у побудові протитуберкульозних служб.

Спеціалізовані клініки для лікування туберкульозу/ВІЛ-інфекції

Огляд існуючих служб показав, що поза межами Лондона тільки 5 з 60 (5) надавачів послуг, які брали участь в огляді, повідомили про наявність спеціалізованої клініки для одночасного лікування ТБ та ВІЛ-інфекції, хоча у трьох випадках цю послугу надавали лікарі-спеціалісти з ВІЛ-інфекції за допомоги медсестер, які спеціалізуються на ТБ. Ще п’ять клінік повідомили про наявність доступу до таких спеціалізованих клінік в інших місцях. У Лондоні 10 з 33 (30%) надавачів послуг мали спеціалізовану клініку для лікування ТБ/ВІЛ-інфекції, а ще п’ять клінік повідомили про наявність доступу до цих спеціалізованих клінік. Поза межами Лондона ці спеціалізовані клініки, як правило, розташовувалися у районах з великою кількістю повідомлень.

Спеціалізовані педіатричні туберкульозні клініки

Огляд існуючих служб виявив існування декількох різних моделей догляду за дітьми з ТБ. Дітей оглядали спеціалісти з органів дихання чи педіатри, у деяких випадках – за участю медсестер, які спеціалізуються на ТБ. В одній клініці педіатри загальної практики вели роботу з БЦЖ та лікування активного і латентного ТБ за участю медсестер, які спеціалізуються на ТБ.

Кількість і частка надавачів послуг, які керували клініками, де працювали медсестри, які спеціалізуються на ТБ, поза межами Лондона склала 11 (17%), а у Лондоні – 21 (64%). Ще чотири надавачі послуг – один поза межами Лондона, три у Лондоні – мали доступ до цих клінік. У двох районах поза межами Лондона ці клініки були громадськими педіатричними клініками, а одна – клінічною лікарнею педіатричного профілю з наданням послуг щодо БЦЖ. У 22 (34%) клініках поза межами Лондона і трьох (9%) клініках у Лондоні пацієнти оглядалися у педіатричних клініках без участі медсестер, які спеціалізуються на ТБ. У 27 надавачів послуг поза межами Лондона і 6 у Лондоні пацієнти оглядалися або спеціалістом з органів дихання, або відповідальний медичний спеціаліст не був зазначений.

Можна припустити, що доступ до спеціалізованих педіатричних клінік переважає у районах з більш високим навантаженням поза межами Лондона, але у Лондоні ця відмінність менш очевидна. Можна припустити, що різниця у наданні спеціалізованих педіатричних послуг не може бути пояснена рівнями забезпечення штатами або наявністю спеціалістів. Ураховуючи особливі фактори, потрібні для діагностики та лікування ТБ у дітей, а також надання консультацій пацієнтам, важливо, щоб ТБ служба мала доступ до відповідних спеціалізованих кадрів. Вищеописані моделі обслуговування представляють різні способи вирішення цієї задачі у випадках, де навантаження виправдовує необхідність тієї чи іншої конкретної моделі обслуговування.

Робота з населенням

В огляді також вивчалася робота з пацієнтами вдома та в інших амбулаторних умовах. Цей аспект детально викладається у розділі 8.3.

6.1.3. Тривалість лікування

Методологічний вступ

Систематичний огляд за Кокранівською базою даних {74} дозволив оцінити результати режимів лікування активного ТБ тривалістю менше 6 місяців порівняно з тривалішими режимами лікування (наприклад, у дослідженнях могли порівнюватися двохмісячний режим з чотирьохмісячним або п’ятимісячний – з восьмимісячним). Було охоплено сім досліджень (три випробування в Індії,{75–77} два у Гонконгу,{78},{79}, одне у Сінгапурі{80} та одне у Німеччині81}), й у п’яти з них порівнювалися режими тривалістю менше 6 місяців з режимами тривалістю 6 місяців і більше.

Було виявлено ще одне РКД,{82} де порівнювалися п’ятимісячний та дванадцятимісячний режими. Проте, це дослідження було виключено через методологічні обмеження.

Досліджень, у яких би порівнювалися режими лікування тривалістю менше 6 місяців і триваліші режими для ВІЛ-інфікованих дорослих або для дітей.

Головне міркування полягає в наступному: хоча ці дослідження були дуже масштабними (усього було охоплено 4100 пацієнтів), у них не проводився аналіз намірів щодо лікування, тому частота рецидивів основана тільки на тих учасниках досліджень, які повністю дотримувалися протоколу лікування (пройшовши мінімум 75-90% призначеного лікування).

Режим дозування

Систематичний огляд за Кокранівською базою даних {83} дозволив порівняти результативність режимів лікування на основі короткого курсу, побудованого на прийомі рифампіцину двічі-тричі на тиждень, з аналогічними режимами з щоденним прийомом препаратів, для дорослих пацієнтів з ТБЛ. В огляд було включено лише одне РКД, проведене у Гонконгу.{84} Огляд{83} був методологічно ґрунтовним; проте, оскільки він включав тільки одне дослідження, воно розглядалося окремо. Це РКД{84} було виключено через обмеження у методології.

Огляд за Кокранівською базою даних включав дослідження, в яких переривчаста частина лікування передбачала будь-який режим з кількома препаратами, один з яких – рифампіцин, тривалістю максимум дев'ять місяців та прийомом до трьох разів на тиждень, а початкова фаза з щоденним дозуванням не могла перевищувати одного місяця (її назвали «повністю переривчастою»). Були визначені ще три РКД{85–87} та когортне дослідження{88} за аналогічними критеріями включення, за винятком початкової фази щоденного дозування, яка була поширена на дослідження, де вона могла становити два місяці, відповідно до звичайної початкової фази інтенсивного лікування. В інтенсивній фазі дослідження також могли бути переривчастими. Когортне дослідження {88} і одне РКД{87} були виключені через методологічні обмеження.

Щодо ВІЛ-інфікованих категорій та дітей було виявлено американське когортне дослідження{89} у ВІЛ-інфікованій групі, але воно було виключено через обмеження в методології, як і РКД, в якому порівнювалися два режими ХТ дітей з ТБ органів дихання – двічі на тиждень і щодня.{90} Інших досліджень у будь-якій з цих груп знайдено не було.

Жодне з цих досліджень не було сліпим. Безумовно, цю мету було проблематично досягти щодо учасників досліджень, але для тих, хто оцінював результати, можливо, призначення лікування було сліпим.

Лише у небагатьох дослідженнях порівнювалися переривчасті та щоденні режими. Там, де дослідження проводилися, крім питань методології, є ряд інших факторів, які слід ураховувати при спробах порівняти дослідження і встановити, чи мають переривчасті та щоденні режими еквівалентну результативність. Зокрема: у якій фазі проводилося переривчасте лікування – інтенсивній, підтримуючій або в обох? Які застосовувалися препарати та режими дозування? Як проводилося лікування – під безпосереднім спостереженням або самостійно? Якою була частота прийому препаратів у переривчастому режимі (один, два чи три рази на тиждень)?

У цій сфері високоякісна доказова база невелика, і не було виявлено жодного дослідження, проведеного у Великобританії. Зокрема, немає чітких доказів щодо ВІЛ-позитивних пацієнтів або дітей.

Комбіновані препарати

У шести РКД порівнювалися комбінації фіксованих доз у таблетках з режимами з однією лікарською формою.{91–96} У всіх дослідженнях, крім одного, застосовувалася комбінована таблетка з фіксованими дозами ізоніазіду, рифампіцину та піразинаміду. Винятком було дослідження, проведене в Індонезії,{96} де проводилося порівняння чотирьохпрепаратного режиму з фіксованими дозами ізоніазіду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу та режиму з одним препаратом.

Чотири з цих досліджень були виключені через методологічні обмеження.{91},{92},{94},{95}

Були включені два дослідження – одне попереднє дослідження з Індонезії{96} і одне дослідження з Китаю,{93} де здійснювалося спостереження за пацієнтами протягом двох років для оцінки рецидивів. В обох цих дослідженнях лікування проводилося під безпосереднім спостереженням щодо всіх пацієнтів, що не є стандартною моделлю обслуговування у Великобританії.

6.1.4. Доказові твердження

Тривалість лікування

Систематичний огляд за Кокранівською базою даних {74} семи РКД включав порівняння режимів лікування тривалістю шість місяців і менше з тривалішими режимами (тобто не обов'язково шість місяців і більше). У хворих на активний ТБ частота рецидивів була значно нижчою у більших групах мета-аналізу при лікуванні протягом 2 місяців (СШ 6,1, ДІ 95%, 2,19-17,01), 3 місяців (СШ 3,67, ДІ 95%, 2,42-5,58) та 4 місяців (СШ 3,64, ДІ 95%, 1,71-7,75), ніж при тривалішому лікуванню, але в одному дослідженні, де порівнювалося лікування протягом п'яти та семи місяців, результат не був таким. Частота рецидивів після триваліших (порівнянних) режимів коливалася від 0 до 7% при одному році лікування (або більше), а при коротших термінах лікування вона становила 2-20% (два найвищі значення, 18% і 20%, мали місце при тримісячному режимі лікування). **(1+)**

Якщо проводилося тільки порівняння режимів тривалістю менше 6 місяців та режимів тривалістю 6 місяців і більше, то частота рецидивів була значно нижчою при лікуванні протягом 6 місяців або більше у випадках, де порівнювалися 3 місяці та 6 місяців (СШ 15,61, ДІ 95%, 4,97-49,04), 3 місяці та 12 місяців (СШ 5,11, ДІ 95%, 1,37-19,08), 4 місяці та 6 місяців (СШ 3,64, ДІ 95%, 1,71-7,75), але не у випадку порівняння 5 та 7 місяців.{74} (**1+**)

При порівнянні режимів тривалістю 6 місяців і менше з тривалішими режимами спостерігалася невелика різниця у частоті несприятливих реакцій або токсичності, що вимагала зміни або припинення лікування, або взагалі відсутність будь-якої різниці, і в індивідуальних дослідженнях повідомлялося про дуже незначну кількість або відсутність смертельних випадків. Крім того, «стерилізаційна дієвість» (негативний результат культури мокротиння відразу після завершення лікування) не дуже варіювалася по варіантах лікування, що не дозволило отримати прогностичну значущість для частоти рецидивів.{74} (**1+**)

Режим дозування

У РКД, проведеному в Африці та Азії,{86} у значно більшій частці пацієнтів, яким у двомісячній інтенсивній фазі призначався щоденний режим під безпосереднім спостереженням, а не режим з прийомом препаратів тричі на тиждень теж під безпосереднім спостереженням, культура була негативною через два місяці (85% проти 77%, p=0,001). (**1++**)

У бразильському РКД{85} не відзначалося істотної різниці між шестимісячними режимами з самостійним прийомом препаратів, де у фазі продовження лікування передбачало щоденний прийом протягом перших двох місяців, а потім – щоденний або двічі на тиждень, за кількістю бактеріальних невдач або смертельних випадків під час лікування. (**1+**)

У цьому ж дослідженні{85} було встановлена відсутність значної різниці між режимами з щоденним прийомом препаратів і прийомом двічі на тиждень у підтримуючій фазі лікування з точки зору дотримання режиму (виміряного кількістю таблеток), частотою рецидивів при контролі через 12 місяців або небажаних явищ. (**1+**)

Комбіновані препарати

В індонезійському дослідженні{96} комбінація фіксованих доз чотирьох препаратів (ізоніазіду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу) порівнювалася з цими ж препаратами в окремій формі; було встановлено відсутність значних відмінностей за конверсією мокротиння через два місяці, як і за показниками ефективного лікування, невдачі лікування або порушення режиму лікування. Різниця у частоті скарг в інтенсивній фазі між групою, які приймала препарати окремо, та групою, яка приймала комбіновані препарати, була значущою за скаргами щодо ШКТ (56% проти 41%, p<0,01) та м'язів і суглобів (46% проти 32%, p=0,01). (**1+**)

У дослідженні, проведеному у Китаї{93} щодо шестимісячного режиму лікування комбінацією фіксованих доз трьох препаратів (ізоніазіду, рифампіну, піразинаміду) порівняно з режимом, де ці самі препарати приймалися окремо, бактеріологічний статус пацієнтів цих двох груп через два та шість місяців лікування не дуже відрізнявся, що підтверджувалося аналізом як мазка мокротиння, так і культури. Бактеріальний рецидив у пацієнтів з обох груп, які завершили лікування, через два роки не дуже відрізнявся. У 11,8% пацієнтів з групи, яка приймала комбіновані препарати, та 15,5% пацієнтів з групи, яка приймала препарати окремо, спостерігалися небажані реакції, які у більшості своїй були незначними та тимчасовими. Пацієнти у групі, яка приймала комбіновані препарати, фактично прийняли 99,9% доз, тоді як у групі, яка приймала окремі препарати, було прийнято 97% доз. (**1+**)

6.1.5. Від доказів до рекомендацій

Спеціалізований клінічний персонал – головний фактор належного ведення ТБ, як показали результати аудиту.{97},{98}

Огляд за Кокранівською базою даних у цій сфері включає дослідження серед дорослих, про ВІЛ-позитивність яких не відомо. Щодо ВІЛ-позитивних дорослих і щодо дітей даних дуже мало, але висновки за результатами огляду за Кокранівською базою повинні бути застосовні.

Зростання рівнів резистентності до ізоніазіду, що спостерігається в епідеміології в Англії та Уельсі (див. Додаток G), спонукало ГРН рекомендувати стандартний шестимісячний початковий режим лікування чотирма препаратами. У двох дослідженнях розглядався ефект цього режиму в клінічних установах Великобританії, і він виявився дієвим і безпечним щодо чутливих та резистентних до ізоніазіду штамів.{99}

У жодному дослідженні не порівнювався режим з прийомом препаратів двічі-тричі на тиждень та щоденний режим у межах шестимісячного курсу, проте ГРН погодилася, що режими з прийомом препаратів двічі-тричі на тиждень, за належного коригування доз, дієві в лікуванні ТБ. Неконтрольований режим з прийомом двічі на тиждень, в якому для ВІЛ-позитивних пацієнтів з активним ТБ у США застосовувався рифабутин (дослідження № 23 Консорціуму з досліджень у галузі ТБ Центрів з контролю та профілактики захворювань), був припинений через розвиток набутої резистентності до рифаміцину.{100} На додаток до цієї проблеми слід зазначити, що режим з прийомом двічі на тиждень є абсолютно мінімальною стратегією дозування, і наслідком пропуску доз може стати підвищення частоти рецидивів або невдача лікування. Через цю причину рекомендується режим з прийомом препаратів тричі на тиждень, який дає більший запас безпеки при кількох пропущених дозах.

Хоча контролювати режим з прийомом препаратів двічі-тричі на тиждень легше, велика кількість різних пігулок (які обов'язково даються в окремих лікарських формах), особливо в початковій чотирьохпрепаратній фазі, може викликати нудоту та негативно вплинути на дотримання режиму. Блювання як побічний ефект рифампіцину можна зменшити при дозах 600 мг і більше, приймаючи цей препарат після сніданку. Грипоподібні синдроми більш поширені при переривчастому лікуванні рифампіцином, ніж при щоденному його прийомі.

Дози комбінованих препаратів установлені для лікування з щоденним прийомом.

Витрати для пацієнта при приписуванні комбінованих препаратів менші.

Лише кілька досліджень у доказовій базі щодо комбінованих препаратів не мають методологічних обмежень. Тільки в одному дослідженні використовувалася трьохпрепаратна комбінація, доступна у Великобританії.{93} Практично всі дані отримані від дорослих пацієнтів, ВІЛ-позитивність яких не відома, але ГРН вирішила, що ці висновки можна екстраполювати на дітей та ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Ураховуючи переваги комбінованих таблеток і головну мету, яка полягає у завершенні лікування та дотриманні його режиму, ГРН рекомендувала їх.

6.1.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р28 Після встановлення діагнозу активний ТБ лікар-клініцист, який відповідає за надання медичної допомоги, повинен направити даного пацієнта до фтизіатра. Туберкульозна служба повинна включати медсестер з відповідною спеціалізацією та патронажних працівників. Ведення ТБ у дітей має здійснювати або фтизіопедіатр, або педіатр загальної практики з залученням для консультацій відповідного вузького спеціаліста. Якщо ці умови виконати неможливо, слід звертатися за консультаціями протягом усього періоду лікування до колег із більш вузькою спеціалізацією. С

Коментар робочої групи: *З урахуванням існуючих рівнів надання протитуберкульозної допомоги в Україні хворі з клінічною підозрою на ТБ (у разі неефективності неспецифічного лікування) та у разі виявлення КСБ(+) у ТБ-лабораторіях І рівня загальної лікувальної мережі, тобто, з «0» рівня протитуберкульозної допомоги, направляються для уточнення діагноза до дільничних фтизіатрів (1 рівень протитуберкульозної допомоги), а далі, при необхідності та за скеруванням дільничних фтизіатрів – на 2-ий (консультативні прийоми та тубстаціонари міськ(рай)тубдиспансерів) та 3-й (обласні протитуберкульозні заклади) рівні.*

Р29 Шестимісячний початковий режим з застосуванням чотирьох препаратів (ізоніазіду та рифампіцину протягом шести місяців з доданням у перші два місяці піразинаміду та етамбутолу) слід застосовувати для лікування активного ТБ органів дихання у:

- дорослих, у котрих ВІЛ-статус невідомий

- дорослих з ВІЛ-позитивним статусом; B
- дітей. B

У цій настанові даний режим називається «стандартним рекомендованим режимом».

Р30 Таблетовані комбінації фіксованих доз слід застосовувати у будь-якому режимі лікування ТБ. C

Р31 Режим дозування з прийомом тричі на тиждень слід розглядати для пацієнтів, які проходять ДОТ (див. розділ 8.2). D(GPP)

Р32 Режим дозування з прийомом двічі на тиждень не слід застосовувати для лікування активного ТБ. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про ДОТ див. у розділі 8.2.

Докладно про методи покращення дотримання режиму лікування див. у розділі 8.3.

Докладно про ведення медикаментозно-резистентного ТБ див. у главі 9.

Коментар робочої групи: Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed

Основні протитуберкульозні препарати I ряду та рекомендовані дози

Препарати	**Рекомендовані дози в мг/кг**			
	Щоденно		**Три рази на тиждень**	
	Дози та рекомендовані межі (мг/кг)	Максимум (мг)	Дози та рекомендовані межі (мг/кг)	Максимум (мг)
Ізоніазід (H)	5 (4 –6)	300	10 (8 – 12)	900
Рифампіцин (R)	10 (8 – 12)	600	10 (8 – 12)	600
Піразинамід (Z)	25 (20 – 30)	-	35 (30 – 40)	-
Стрептоміцин (S)	15 (12 – 18)	-	15 (12 – 18)	-
Етамбутол (E)	15 (15 – 20)	-	30 (25 – 35)	1000

Коментар робочої групи: **Treatment of tuberculosis: guidelines – 3th ed.**

Наявні протитуберкульозні препарати I ряду та комбінація основних протитуберкульозних препаратів

Препарат	**Форма**	**Доза**
Окремі препарати		
Ізоніазід (H)	Таблетки, ампули, сироп	100 мг, 200 мг, 300 мг, 10%-5,0
Рифампіцин (R)	Капсули, амп., флакони	150 мг, 300 мг, 600 мг
Піразинамід (Z)	Таблетки	500 мг
Етамбутол (E)	Таблетки, флакони	400 мг
Стрептоміцин (S)	Порошок для ін'єкцій у флаконі	1 г
Комбіновані протитуберкульозні препарати з фіксованими дозами		
Ізоніазід + рифампіцин	Таблетки	75 мг + 150 мг 150 мг + 150 мг
Ізоніазід + етамбутол	Таблетки	150 мг + 400 мг
Ізоніазід + рифампіцин + етамбутол	Таблетки	150 мг + 600 + 400 мг
Ізоніазід + рифампіцин + піразинамід	Таблетки	75 мг + 150 мг + 400 мг
Ізоніазід + рифампіцин + піразинамід + етамбутол	Таблетки	75 мг + 150 мг + 400 мг + 275 мг

Доза комбінованих протитуберкульозних препаратів для дорослих (кількість таблеток)

	Вага у кг			
	30-39	40-54	55-70	>70
Інтенсивна фаза ХТ(щоденно)				
(HRZE) (75мг+150мг+400мг+275мг)	2	3	4	5
Категорія ***II*** додати S (1г) на два міс	0.5	0.75	1	1
Підтримуюча фаза ХТ				
Щоденно (HR) (75мг+150мг)	2	3	4	5
Категорія ***II*** додати E (400мг)	1.5	2	3	3
Або три рази на тиждень (HR) (150мг+150мг)	2	3	4	5
Категорія ***II*** додати E 400мг	2	4	6	6

Відповідно до нових рекомендацій ВООЗ щодо діагностики туберкульозу у дітей («Керівництво з організації лікування туберкульозу у дітей для національних програм боротьби з туберкульозом – 2-ге вид, 2014 рік»:

Тимчасові рекомендації щодо лікування ТБ у дітей раннього віку (менше 25 кг) з використанням наявних на даний час кпфд (rhz 60/30/150) і дозування відповідно до маси тіла

Для досягнення потрібних доз протитуберкульозних препаратів для дітей при використанні наявних на даний час комбінованих препаратів з фіксованими дозами (КПФД), у цьому додатку представлені розроблені ВООЗ схеми дозування як тимчасовий захід, на такій основі:

- Таблетки гарантованої якості для розсмоктування слід використовувати по можливості, особливо для дітей, які не можуть ковтати тверді таблетки.
- Схеми ґрунтуються на КПФД, але в деяких випадках може бути необхідним надання однокомпонентних препаратів.
- Ці дози передбачають схему прийому препарату один раз на день і, по можливості, уникнення необхідності в поділу таблетки на частини.
- Рекомендовані дози зазвичай нижче верхньої межі діапазонів дози, щоб мінімізувати ризик токсичності.

Ці рекомендації замінюють тимчасові рекомендації, опубліковані ВООЗ в 2009 р.: «Інструкції щодо дозування при використанні наявних на даний час протитуберкульозних комбінованих препаратів з фіксованою дозою у дітей».

Після того, як діти досягають маси тіла 25 кг, можна дотримуватися рекомендацій щодо дозування для дорослих і використовувати препарати для дорослих.

Ваговий діпазон	**Кількість таблеток**		
	Інтенсивна фаза		**Фаза подовження**
	RHZ (60/30/150)	**E (100)**	**RH (60/30)**
4-6 кг	1	1	1
7-10 кг	2	2	2
11-14 кг	3	2	3
15-19 кг	4	3	4
20-24 кг	5	4	5

Лікування ТБ у дітей раннього віку (менше 25 кг) з використанням наявних в даний час КПФД (RHz 60/30/150) і дозування відповідно до маси тіла

Маса тіла (кг)	Кількість таблеток	Фактична доза (мг/кг), отримувана з використанням кількості таблеток, що містять дози, наведені для цієї вагової групи		
		Рифампіцин 60 мг	Ізоніазид 30 мг	Піразинамід 150 мг
4	1	15,0	7,5	37,5
5	1	12,0	6,0	30,0
6	1	10,0	5,0	25,0
7	2	17,1	8,6	42,9
8	2	15,0	7,5	37,5
9	2	13,3	6,7	33,3
10	2	12,0	6,0	30,0
11	3	16,4	8,2	40,9
12	3	15,0	7,5	37,5
13	3	13,9	6,9	34,6
14	3	12,9	6,4	32,1
15	4	16,0	8,0	40,0
16	4	15,0	7,5	37,5
17	4	14,1	7,1	35,3
18	4	13,3	6,7	33,3
19	4	12,6	6,3	31,6
20	5	15,0	7,5	37,5
21	5	14,3	7,1	35,7
22	5	13,6	6,8	34,1
23	5	13,0	6,5	32,6
24	5	12,5	6,3	31,3

При розрахунках курсу лікування увесь набір добових доз антимікобактеріальних препаратів, що включені до схеми лікування пацієнта, називається дозою**.**

Перехресна резистентність між протитуберкульозними препаратами

Препарат	Перехресна резистентність
Ізоніазид	Штами резистентні до ізоніазиду, резистентні до фтивазиду та флуренізиду та навпаки
Стрептоміцин	Штами резистентні до стрептоміцину чутливі до амікацину і канаміцину

Медикаментозна взаємодія між протитуберкульозними та іншими препаратами

Препарат	Медикаментозна взаємодія
Ізоніазид	При одночасному прийомі з стрептоміцином уповільнюється їх виділення з сечею; при одночасному прийомі з рифампіцином збільшується ризик гепатотоксичності. Антацидні засоби можуть уповільнювати та зменшувати абсорбцію ізоніазиду з кишківника
Рифампіцин	Змінює фармакокінетику деяких препаратів (знижує їх концентрацію у крові): • антибактеріальні препарати (деякі АРВ (інгібітори протеаз), мефлохін, аерозольні

	протигрибкові препарати, кларитроміцин, доксициклін, атовакон, хлорамфенікол); • глюкокортикоїди та інші гормональні препарати (естинілестрадіол, норетиндрон, тамоксифен, левотироксин); • метадон; • варфарин; • циклоспорин; • антиконвульсивні препарати; • серцево-судинні препарати (дигоксин, дигітоксин, верапаміл, ніфедипін, ділтиазем, пропанолол, метопролол, еналаприл, лозартан, кінідин, мексилетин, токаїнід, пропафенон; • теофілін; • гіпоглікемічні препарати сульфонілсечовини; • нортриптілін, галоперидол, кветіапін, бензолдіазепіни (діазепам, тріазолам), золпідем, буспірон
Піразинамід	Посилює бактерицидну дію фторхінолонів, кларитроміцину. Знижує концентрацію рифампіцину в плазмі крові
Етамбутол	Фармакологічний антагонізм з етіонамідом. Антацидні засоби можуть уповільнювати та зменшувати абсорбцію етамбутолу
Аміноглікозиди	Фізико-хімічна несумісність з бета-лактамними антибіотиками чи гепарином. Посилення токсичного ефекту при одночасному призначенні двох аміноглікозидів, чи при їх поєднанні з іншими нефро- чи ототоксичними препаратами (поліміксином, амфотеріцином, фуросемідом)

Коментар робочої групи: **Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed.**

Існують наступні стандартні режими лікування хворих на туберкульоз:

- режими лікування для нових випадків туберкульозу (ВДТБ) (що не мають підтвердженого контакту з хворим на МР ТБ) – застосування ПТП І ряду;

- режими лікування для раніше лікованих хворих на ТБ (повторне лікування), що мають низький та середній ризик наявності МР ТБ – застосування ПТП І ряду;

Стандартні режими хіміотерапії

Лікування здійснюють шляхом проведення стандартизованого контрольованого короткострокового режиму антимікобактеріальної терапії під безпосереднім контролем.

Стандартні схеми лікування хворих на туберкульоз

Випадок захворювання		**Початкова фаза (щоденно або інтермітуюче[в])**	**Фаза продовження ([щоденно, або інтермітуюче [в])**
Новий випадок[б]		2 HRZE 2 $H_3R_3Z_3E_3$	4 HR або 4 H_3R_3 4 H_3R_3
Раніше ліковані хворі[а]	випадки, що мають середній ризик наявності МР ТБ (див. п. 1.1.3) (РТБ, ЛПП)	2 HRZE	4 HR

Примітки:

[а] – перед початком основного курсу ХТ у раніше лікованих хворих на ТБ необхідно обов'язково проводити культуральні дослідження (бажано на рідкому середовищі) та ТМЧ МБТ (як мінімум на чутливість до H та R, за можливістю молекулярно-генетичними методами)

б – окрім хворих на ТБ нервової системи, кісток та суглобів.

[В] – інтермітуючий режим ХТ не застосовують у ВІЛ інфікованих пацієнтів

Інтенсивна фаза продовжується не менше 2 місяців, і за цей термін пацієнт повинен прийняти не менше 60 добових доз антимікобактеріальних препаратів. У разі, коли мав місце пропуск деякої

кількості доз, лікування в інтенсивній фазі продовжується доти, поки хворий не отримає усі 60 доз у інтенсивній фазі ХТ.

До кінця інтенсивної фази у більшості хворих мазок мокротиння стає негативним. У цьому випадку та у хворих без бактеріовиділення від моменту діагностування захворювання приступають до підтримуючої фази лікування.

Якщо у хворого, котрому призначено лікування зі застосуванням R протягом усього курсу лікування, та при цьому отриманий позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння у кінці інтенсивної фази ХТ, подовжувати інтенсивну фазу не рекомендується.

Коментар робочої групи: *Критерієм для пролонгації ІФ до 90 доз для хворих 1-2 кат. з бактеріовиділенням є продовження бактеріовиділення за мазком після 60 доз при збереженій чутливості до ПТП, а також незалежно від бактеріовиділення - при поширених (двобічний процес) деструктивних формах (деструкція більше 3-х см або множинні деструкції, більше 3-х). Більше 90 доз ІФ за стандартною схемою не подовжують. При негативних мазках мокротиння пацієнта переводять на ПФ.*

У пацієнтів при позитивних мазках мокротиння після 90 доз результат лікування вважають «невдачею». З урахуванням отриманих результатів ТМЧ з діагностичного матеріалу їх:

- переводять (ще раз перереєстровують) у 2 кат. (при збереженій чутливості до ПТП 1 ряду або моно/полі/резистентності, яка не вимагає схемного лікування понад 12 міс., див. Розділ А.3.3.10.), проводять корекцію лікування в межах тієї категорії, де зареєстрований пацієнт або випадок реєструють;

- перереєстровують в 4 кат. (4.1.А-МРТБ, 4.2.А-РРТБ, 4.3.А- моно/полі/резистентний ТБ, який вимагає схемного лікування понад 12 міс.(див. Розділ А.3.3.10) та лікують за відповідними схемами.

Якщо бактеріовиділення продовжується після 3-х місяців при визначені моно- або полірезистентності, проводять корекцію лікування в межах тієї категорії, де зареєстрований пацієнт або випадок реєструють як НЛТБ і пацієнта переводять в 4 кат. *

Хворим на ТБ з позитивним результатом бактеріоскопії мокротиння слід проводити стандартизоване лікування в умовах стаціонару до припинення бактеріовиділення (що підтверджене мікроскопією мазка). В особливих випадках за рішенням ЦЛКК хворий може лікуватися в домашніх умовах з дотриманням вимог інфекційного контролю.

В амбулаторних умовах антимікобактеріальна терапія продовжується з метою завершення основного курсу лікування, який був розпочатий у стаціонарі. Об’єм стандартного курсу лікування не залежить від місця його проведення (стаціонар, санаторій, амбулаторія) і його необхідно повноцінно завершити.

Якщо за результатами ТМЧ визначають мультирезистентність МБТ, хворий реєструється у своїй категорії як невдача лікування та переводиться в 4 кат.

Для лікування хворих із новими випадками ТБ без бактеріовиділення перед початком лікування, застосовують стандартний режим, тривалість якого 6 місяців. Якщо мазок та культуральні дослідження негативні як від початку, так і в процесі ХТ, лікування проводиться амбулаторно. Якщо від початку лікування отримують позитивний результат посіву, то проводять дослідження мокротиння методом мазка (2 зразка). У разі негативного результату мазка, продовжують лікування в межах даної категорії до кінця основного курсу ХТ.

Коментар робочої групи: *Для лікування хворих із новими випадками ТБ без бактеріовиділення амбулаторне ДОТ-лікування (мультиформатні форми надання ДОТ-послуг за місцем проживання хворих) використовується від самого початку, якщо це дозволяє клінічний стан хворого.*

При розрахунках курсу лікування увесь набір добових доз антимікобактеріальних препаратів, що включені до схеми лікування пацієнта, називається курсовою дозою.
Для здійснення амбулаторного ДОТ-лікування у закладах ПМСД місячні індивідуальні набори ПТП передаються туди з протитуберкульозного закладу (тубкабінету закладів МСД 2 рівня) за актом

прийому-передачі у межах укладених між ними Угод.

Коментар робочої групи: British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection, 2011

Особливості хіміотерапії у ВІЛ-інфікованих

Дві стратегії лікування, які застосовуються для ВІЛ-негативних пацієнтів, неприйняті для ВІЛ-інфікованих пацієнтів і не рекомендовані для застосування в цій популяції через високу частоту рецидивів ТБ і набутої резистентності до рифампіцину:

– один раз на тиждень Ізоніазид + Рифампентін в підтримуючій фазі;

– два рази на тиждень Ізоніазид + Рифампіцин або Ізоніазид + Рифабутин у пацієнтів із рівнем CD4 менше 100 клітин/мл.

Використання рифабутину

Рифабутин успішно застосовують замість рифампіцину при лікуванні ВІЛ-негативних хворих на ТБ. Препарат можна розглядати як альтернативу для ВІЛ-позитивних пацієнтів, особливо для уникнення медикаментозних взаємодій з рифампіцином. Наприклад з інгібіторами протеаз (дивись розділ «Медикаментозні взаємодії»). Рифабутін показав однакову ефективність з рифампіцином в одному сліпому рандомізованому дослідженні, яке включало 50 ВІЛ-позитивних пацієнтів в Уганді і когорті з 25 пацієнтів із США. Проте, є недостатньо даних з віддаленими результатами спостереження для Рифабутину у ВІЛ-позитивних дорослих. Рифабутин також високовартісний та токсичний препарат (включаючи супресію кісткового мозку, увеїти та артралгії).

Таким чином ми рекомендуємо, що рифампіцин є препаратом вибору у всіх можливих ситуаціях, за обставин коли рифампіцин не може бути призначений (найбільш часто при прийомі бустованих інгібіторів протеаз коли необхідно лікувати ВІЛ-інфекцію) доцільно застосувати рифабутин.

Використання рифампетину

Рифампетин має тривалий період напіввиведення з крові, що теоретично дозволяє використовувати його один раз на тиждень. Однак, використання цього препарату у початковій фазі лікування ВІЛ-негативних пацієнтів недоцільно через рецидив ТБ протягом двох років спостереження. Розвиток резистентності до рифампіцину буває більш часто у пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ, і на даний час Рифампентин не рекомендований і не повинен використовуватись. Дані щодо медикаментозних взаємодій Рифампентину з ВААРТ обмежені.

Тривалість і ефективність лікування туберкульозу

Оптимальна тривалість лікування у пацієнтів ко-інфікованих ВІЛ невідома. Деякі дослідження рекомендують терапію коротким курсом, котру не слід подовжувати у ВІЛ-інфікованих осіб. Огляд шести досліджень у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і трьох досліджень у ВІЛ-негативних, які лікувалися 6 місяців і довше, показали варіабельність за опублікованим дизайном дослідження, критеріями включення, локалізацією хвороби, частотою і методикою дозування препаратів і визначенням результатів лікування. В цих дослідженнях ВІЛ-інфіковані пацієнти мали показник виліковування 59-97 %, успішне лікування – 34-100% і рецидиви 0-10%. У пацієнтів без ВІЛ-інфекції показник виліковування був 62-88%, успішного лікування 91-99% і рецидиви 0-3%. Хоча рецидиви ТБ були частіше у ко-інфікованих пацієнтів інші результати лікування були співставними при шестимісячних режимах лікування.

Дослідження яке проводилося у Бразилії показало, що рецидиви ТБ були частіше в популяції ВІЛ-інфікованих, але якщо перший курс ХТ був завершений і призначена АРТ з наступним підвищенням кількості CD-клітин, частота рецидивів ТБ була нижчою.

В нещодавно проведеному ретроспективному огляді в США зазначено, що протягом шестимісячного режиму лікування із залученням рифампіцину не встановлено невдач лікування,

проте частота рецидивів ТБ у них була вищою, ніж у тих, хто лікувався довше. Однак, ці дані були отримані на підставі спостереження невеликої кількості пацієнтів, з яких 17% були ВІЛ-позитивними і 37% - з невідомим ВІЛ-статусом або ВІЛ-негативні. В цих групах застосовували 6-місячний режим ХТ із включенням рифампіцину, ДОТ застосовували у 57% пацієнтів. Може бути, що низька прихильність до лікування стала причиною недостатньої ефективності лікування, а також в цьому дослідженні не розділені реінфекція від рецидивів.

За результатами нещодавно проведеного мета-аналізу пропонують 8-місячний режим ХТ із включенням Рифампіцину. Проте в дослідження були включені пацієнти, які отримували рифампіцин лише 2 місяці і було мало досліджень щодо тривалості лікування довше, ніж 6 місяців і не розглядались випадки реінфекції.

Для визначення оптимальної тривалості лікування необхідні рандомізовані дослідження з тривалим спостереженням. Ми рекомендуємо, що для лікування чутливого ТБ без ураження ЦНС тривалість режимів ХТ має становити 6 місяців. Вони мають включати як мінімум 182 дози Рифампіцину і Ізоніазиду і 56 доз Піразинаміду.

Коментар робочої групи: Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed.

Дії при визначенні бактеріовиділення під час лікування

	Наступні кроки
У кінці 2-го місяця (60 доз) чи 3-го місяця (90 доз пацієнт має бактеріовиділення за мазком	• З'ясувати, наскільки ретельно пацієнт дотримувався лікування (правильність призначеної схеми, дотримання добових доз на 1 кг ваги, контрольованість лікування) • Вважати пацієнта таким, що має високий ризик МР ТБ та повинен бути обстежений доступними прискореними методами на чутливість МБТ до ПТП I ряду. За їх відсутністю – наявними методами ТМЧ наприкінці ІФ ХТ. • Подовжити ІФ ХТ до отримання ТМЧ та подальшим лікуванням за індивідуальними схемами відповідно до результатів ТМЧ МБТ. ▪ Якщо за результатами ТМЧ пацієнт має резистентність до препаратів I ряду, що не вкладається у визначення мультирезистентності, то пацієнту призначають режим лікування в залежності від результату тестів та результату мікроскопії мазка (див пункт 3.1.4). При позитивному мазку наприкінці ІФ ХТ та наявності моно- або полі- резистентності (крім усіх варіантів резистентності до R або HEZS), пацієнту призначають режим ХТ як вказано у таб 3.6 без перереєстрації в іншу категорію до отримання результатів мікроскопії через 3 місяці лікування за індивідуальною схемою;
Після 120 доз пацієнт має бактеріовиділення за мазком	• Вважати випадок НЛТБ [b] • Провести ТМЧ МБТ до препаратів I, II ряду • Перереєструвати випадок ТБ у пацієнта як НЛТБ • Розпочати лікування з урахуванням наявних результатів ТМЧ: - за індивідуальним режимом при встановленні моно-, полі-, мультирезистентності. - за стандартним режимом кат. 2 повторного лікування для хворих із 1 кат. при відсутності лабораторного підтвердження хіміорезистентрості

Відповідно до нових рекомендацій ВООЗ щодо діагностики туберкульозу у дітей («Керівництво з організації лікування туберкульозу у дітей для національних програм боротьби з туберкульозом – 2-ге вид, 2014 рік»:

Таблиця 3. Рекомендовані щоденні дози протитуберкульозних препаратів першого ряду для дітей

Протитуберкульозний препарат	**Доза та діапазон (мг/кг маси тіла)**	**Макс. доза (мг)**

Ізоніазид	10 (7-15)[a]	300
Рифампіцин	15 (10-20)	600
Піразинамід	35 (30-40)	-
Етамбутол	20 (15–25)	-

[a] Верхня межа діапазону доз ізоніазиду застосовується до дітей раннього віку; у старших дітей нижня межа діапазону доз стає більш прийнятною.

Зауваження: У міру того, як маса тіла у дітей наближається до 25 кг, клініцисти можуть використовувати рекомендації щодо дозування для дорослих

Коментар робочої групи:

*Слід врахувати рекомендації ВООЗ щодо лікування ТБ у дітей (**Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. WHO. 2010**)*

Основні рекомендації щодо лікування хворих на туберкульоз дітей, які вивчені з позиції доказової медицини:

Рекомендація 1

Враховуючи ризик медикаментозної гепатотоксичності, ВООЗ рекомендує для лікування ТБ у дітей наступні дози ПТП:

ізоніазид (H) – 10 мг/кг (10–15 мг/кг); максимальна доза 300 мг/день(потребує уточнення фахівців із дитячої фтизіатрії)

рифампіцин (R) – 15 мг/кг (10–20 мг/кг); максимальна доза 600 мг/день

піразинамід (Z) – 35 мг/кг (30–40 мг/кг)

етамбутол (E) – 20 мг/кг (15–25 мг/кг)

(Сильна рекомендація, середня якість доказової бази)

Примітка

Експертна група відзначила відсутність високоякісної доказової бази для безпосереднього оцінювання ризику медикаментозної гепатотоксичності при застосуванні нових рекомендованих доз ПТП у лікуванні дітей. Проте, група врахувала:

- *тривалий клінічний досвід використання цих препаратів для лікування ТБ у дорослих і дітей;*
- *відносно велику кількість низькоякісних спостережних досліджень, проведених у широкому спектрі умов і педіатричних груп, які не дають доказів підвищення токсичності при застосуванні доз цих препаратів;*
- *потенційний ризик недієвості лікування при застосуванні менших доз;*
- *ризик розвитку резистентності до ізоніазіду при застосуванні менших доз;*
- *залежність між середньою інгібуючою концентрацією препаратів у дорослих і результатами щодо дієвості;*
- *особливості обміну речовин – посилення метаболізму у дітей молодших вікових груп;*
- *високу вірогідність необ'єктивності у звітах, через яку поширеність гепатотоксичності може бути завищена.*

Рекомендація 2

Для дітей, які живуть в умовах, де має місце висока поширеність ВІЛ-інфекції[11], або висока резистентність до ізоніазіду або де спостерігаються обидва ці фактори, у разі підозри або підтвердження захворювання на ТБЛ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів, а також для дітей із розповсюдженою легеневою формою захворювання, які живуть в умовах, де має місце низька поширеність ВІЛ-інфекції або низька резистентність до ізоніазіду, рекомендується режим лікування з чотирьох препаратів (HRZE) протягом 2 місяців, а потім режим із двох препаратів (HR) протягом 4 місяців у наступних дозах:

ізоніазид (H) – 10 мг/кг (10–15 мг/кг); максимальна доза 300 мг/день

рифампіцин (R) – 15 мг/кг (10–20 мг/кг); максимальна доза 600 мг/день

піразинамід (Z) – 35 мг/кг (30–40 мг/кг)

етамбутол (E) – 20 мг/кг (15-25 мг/кг)

(Сильна рекомендація, середня якість доказової бази)

Рекомендація 3

Для дітей, у котрих підозрюється або підтверджено захворювання на ТБЛ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів, які живуть в умовах, де має місце низька поширеність ВІЛ-інфекції або низька резистентність до ізоніазіду, а також для дітей без ВІЛ-інфекції може рекомендуватися режим лікування з трьох препаратів (HRZ) протягом 2 місяців, а потім режим із двох препаратів (HR) протягом 4 місяців у наступних дозах:

ізоніазид (H) – 10 мг/кг (10–15 мг/кг); максимальна доза 300 мг/день

рифампіцин (R) – 15 мг/кг (10–20 мг/кг); максимальна доза 600 мг/день

піразинамід (Z) – 35 мг/кг (30–40 мг/кг)

(Сильна рекомендація, середня якість доказової бази)

Рекомендація 4

Для дітей, у котрих підозрюється або підтверджено захворювання на ТБЛ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів, які живуть в умовах, де має місце висока поширеність ВІЛ-інфекції (або дітей із підтвердженою ВІЛ-інфекцією), не слід застосовувати лікування за інтермітуючим режимом (тобто з прийомом препаратів двічі або тричі на тиждень).

(Сильна рекомендація, низька або середня якість доказової бази проти застосування переривчастого режиму у лікуванні дітей)

Примітка

Експертна група відзначила, що систематичний огляд, у ході якого інтермітуючий режим дозування препаратів порівнювали з режимами щоденного лікування, не включав високоякісні дослідження інтермітуючих режимів (тричі на тиждень) лікування дітей. Є деякі свідчення того, що інтермітуючі режими з прийомом препаратів двічі на тиждень поступаються ефективністю щоденним режимам лікування дітей. Метаболізм цих препаратів у дитячому організмі підвищує вірогідність того, що інтермітуючі режими можуть призвести до неадекватної дії препаратів, підвищуючи в такий спосіб ризик неефективності. Ці дані підтверджуються результатами досліджень серед дорослих: дорослі пацієнти, яким призначається інтермітуюча терапія, мають більш високий ризик невдалого лікування і розвитку ТБ з медикаментозною мультирезистентністю.

Рекомендація 5

У ПФ лікування для дітей із підтвердженою відсутністю ВІЛ-інфекції, які живуть в умовах із добре налагодженим лікуванням під безпосереднім спостереженням (ДОТ), можна розглядати режими з прийомом препаратів тричі на тиждень.

---

[11] Країни, адміністративно-територіальні одиниці або вибрані установи, де поширеність ВІЛ-інфекції дорівнює або перевищує 1% серед дорослих вагітних жінок або 5% серед хворих на туберкульоз.

(Слабка рекомендація, дуже низька якість доказової бази на користь застосування переривчастого режиму у лікуванні дітей в особливих умовах)

Примітка

Експертна група зазначила, що в деяких регіонах і країнах є значні клінічні дані, які свідчать про успіх застосування переривчастих режимів із прийомом препаратів тричі на тиждень. Якщо рекомендувати змінити цю усталену практику, то це може призвести до виключення дітей із ДОТ. Проте, це слід розглядати тільки в умовах із низькою поширеністю ВІЛ-інфекції та усталеною програмою ДОТ.

Рекомендація 6

Новонародженим (віком до 3 місяців), у яких підозрюється або підтверджено захворювання на ТБЛ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів, слід негайно забезпечити лікування за стандартними режимами, зазначеними вище.

(Сильна рекомендація, низька якість доказової бази)

Примітка

Лікування може потребувати перегляду дози для врахування ефекту віку та можливої токсичності у дітей першого півріччя життя. Рішення про перегляд доз повинно ухвалюватися клініцистом, який має досвід ведення дитячого ТБ.

Експертна група відзначила наявність дуже обмежених системних клінічних даних, що характеризують лікування і результати лікування ТБ в цій віковій групі. Група врахувала:

- *важливість лікування ТБ у немовлят як важкого інфекційного захворювання з високим рівнем захворюваності та смертності в цій віковій групі;*
- *важливість початку лікування за ефективним режимом одразу після появи підозри на ТБ;*
- *необхідність спрощення інструкцій з лікування для програм, що спрямовані на цих дітей.*

Рекомендація 7

Стрептоміцин не слід застосовувати в режимах лікування першого ряду для дітей із ТБЛ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів.

(Сильна рекомендація, середня якість доказової бази)

Примітка

Експертна група відзначила низьку та середню якість доказової бази даних про ефективність застосування стрептоміцину для лікування дітей та врахувала ризик токсичності, пов'язаний із застосуванням цього препарату. Крім того, група врахувала проблеми, характерні для ін'єкційних режимів лікування, і доступність більш безпечних, ефективніших пероральних альтернатив. Стрептоміцин слід залишити для лікування ТБ з медикаментозною мультирезистентністю у дітей із відомою чутливістю до цього препарату.

Рекомендація 8

Для дітей, у котрих підозрюється або підтверджено захворювання на туберкульозний менінгіт, рекомендується режим лікування з чотирьох препаратів (HRZE) протягом 2 місяців, а потім режим із двох препаратів (HR) протягом 10 місяців, тобто загальна тривалість лікування становить 12 місяців. Дози, рекомендовані для лікування туберкульозного менінгіту, є такими самими, що й дози, зазначені для ТБЛ.

(Сильна рекомендація, низька якість доказової бази)

Примітка

Експертна група відзначила наступне:

- *проведено багато спостережних досліджень із лікування туберкульозного менінгіту у дітей, але якість їх дуже низька;*

- *існує ряд керівних принципів лікування, які рекомендують триваліші терміни лікування (від 9 місяців до 2 років);*

- *спостерігаються високі рівні смертності й захворюваності, пов'язані з туберкульозним менінгітом (зокрема, туберкульозним менінгітом 2 і 3 ступенів);*

- *у 30 % дітей із міліарним ТБЛ процес уражає ЦНС, тому їх треба лікувати за дванадцятимісячним режимом.*

Члени експертної групи рекомендували розглянути верхню межу рекомендованого діапазону доз, ураховуючи невизначеність щодо проникнення ПТП у ЦНС.

Режими без застосування аміноглікозидів для дітей із розповсюдженими та тяжкими формами ТБ потребують розгляду українськими експертами з дитячого ТБ.

Рекомендація 9

Для дітей, у котрих підозрюється або підтверджено захворювання на ТБ кісток і суглобів, рекомендується режим лікування з чотирьох препаратів (HRZE) протягом 2 місяців, а потім режим із двох препаратів (HR) протягом 10 місяців, тобто загальна тривалість лікування становить 12 місяців. Дози, рекомендовані для лікування ТБ кісток і суглобів, є такими самими, що й дози, зазначені для ТБЛ.

(Сильна рекомендація, низька якість доказової бази)

Примітка

Експертна група зазначила, що, незважаючи на низьку якість доказової бази, режими, що застосовуються для лікування дітей, зазвичай тривають щонайменше 12 місяців. Як головний результат, дослідження показали відсутність рецидиву, хоча в багатьох випадках даних про тривалість повторного лікування було замало. Група взяла до уваги фармакологічні аргументи на підтримку тривалішого режиму лікування інфекцій кісток і суглобів, а також урахувала відсутність фактичних даних, які б демонстрували підвищення ризику токсичності через збільшення тривалості лікування, і складність визначення вилікування пацієнтів, які лікувалися від ТБ кісток і суглобів.

Рекомендація 10

Для лікування дітей, у котрих підтверджено або підозрюється захворювання на ТБЛ або туберкульозний менінгіт, викликаний бактеріями з медикаментозною мультирезистентністю (МР ТБ), може застосовуватися препарат із групи фторхінолонів у рамках налагодженої програми лікування ТБ-МР ТБ і згідно з відповідним режимом для ТБ-МР ТБ. Рішення про лікування повинно ухвалюватися клініцистом, який має досвід ведення дитячого ТБ, або лікарською комісією.

(Сильна рекомендація, дуже низька якість доказової бази)

Примітка

Експертна група відзначила брак довгострокових даних про безпечність застосування фторхінолонів у лікуванні дітей та недостатність доказової бази на користь їх використання у лікуванні ТБ у дітей. Група розглянула опосередковані дані щодо лікування кістозного фіброзу та остеомієліту, які вказують на те, що триваліше застосування не спричиняє підвищення ризику аномалій суглобів у дітей. Там, де в дослідженнях відзначається артралгія, вона є повністю зворотною. Група взяла до уваги фармакологічні аргументи на користь застосування фторхінолонів, такі як добре проникнення у тканини, пероральну біодоступність і прогнозовану фармакокінетику у дітей. Група дійшла згоди щодо того, що в контексті ТБ з медикаментозною мультирезистентністю переваги лікування переважають над ризиками.

Члени експертної групи звертають увагу, що лікування дітей підліткового віку в більшості випадків здійснюється згідно з міжнародними рекомендаціями за стандартами, прийнятими для дорослих (в міжнародних рекомендаціях окремо виділяють дитячий вік до 15 років). Враховуючи особливості перебігу ТБ у підлітків, в окремих випадках слід розглянути можливість індивідуальних схем ХТ.

Застосування індивідуальних режимів лікування, в тому числі подовження термінів антимікобактеріальної терапії (до клінічного вилікування), у дітей в показаних випадках повинно бути обґрунтовано лікуючим лікарем (лікарською комісією та відображено у відповідній медичній документації. Також у хворих із тяжкими та розповсюдженими формами слід розглянути можливість застосування парентеральних форм препаратів.

Лікування дітей із хіміорезистентним ТБ здійснюється згідно з міжнародними рекомендаціями за стандартами, прийнятими в Україні для для лікування таких хворих.

6.2. Інфекційний контроль

6.2.1. Клінічний вступ

Давно визнано, що пацієнти з позитивною мікроскопією мазка за результатами дослідження спонтанно відхаркаиого мокротиння – це випадки з найвищою епідеміологічною небезпекою, які становлять ризик для членів сім'ї та інших осіб, з якими вони мають близький контакт, наприклад, на роботі. Через ці причини пацієнтів із захворюваннями легень, в яких підозрюють ТБ, традиційно ізолюють в одному приміщенні. Така ізоляція рекомендується доти, доки не буде проведено аналіз трьох окремих зразків мокротиння. Якщо ці аналізи негативні, то пацієнта, як правило, вважають таким, що становить значно нижчий ризик інфікування. Після цього пацієнтів можна перевести з ізолятора до загальної палати, за умови, що у цій палаті немає ВІЛ-позитивних пацієнтів або інших пацієнтів з серйозною імунонедостатністю. Якщо пацієнти мають позитивну мікроскопію мазка й так звану «відкриту» форму ТБ та потребують госпіталізації, то ізоляція обов'язкова доти, доки в результаті лікування така особа перестане бути заразною. {101},{102} Таке медикаментозне лікування спричиняє надзвичайно швидке зменшення кількості життєздатних організмів у мокротинні, навіть якщо КСБ досі видні на мікроскопії.

Чинна клінічна практика основана на настанові Спільного комітету з туберкульозу BTS 2000 року, згідно з якою догляд за дорослими з ПЗТБ здійснюється у загальній палаті. Проте, аерозольні процедури, такі як промивання абсцесів і ран, проводяться в окремому приміщенні.

6.2.2. Методологічний вступ

Серед досліджень був проведений пошук тих, що зосереджені на заходах, спрямованих на пацієнтів з інфекційним ТБ з метою запобігання передачі іншим пацієнтам або особам, з якими пацієнт контактує. Очікувалося, що ці заходи можуть включати ношення маски пацієнтом, ізоляцію в окремому приміщенні, палати з від'ємним тиском, бактерицидне ультрафіолетове опромінювання або дезінфекцію повітря у місцях передачі.

Лише у декількох дослідженнях при оцінюванні результативності заходів інфекційного контролю розглядалася передача ТБ іншим пацієнтам або контактним особам, а не медичним працівникам. Імовірно, це пояснюється тим, що медичним працівникам регулярно проводиться проба Манту, щодо них легше здійснювати наступний контроль, а роботодавці повинні вважати ТБ професійною небезпекою. Крім того, у дослідженнях, як правило, розглядався інфекційний контроль щодо пацієнтів з МР ТБ, а не з медикаментозно-резистентним ТБ. Можна припустити, що це викликано тим, що заходи інфекційного контролю були впроваджені у ряді лікарень США після спалахів МР ТБ наприкінці 1980-х – на початку 1990-х років.

Інші міркування полягають у тому, що якість заходів інфекційного контролю, наприклад, рівень від'ємного тиску в ізоляторі з від'ємним тиском, з часом може змінюватися.

Крім того, заходи інфекційного контролю часто реалізуються у сукупності, що ускладнює оцінку внеску кожного заходу.

Було виявлено одне американське дослідження{103} без групи порівняння, в якому розглядалася передача ТБ у лікарні серед пацієнтів після запровадження заходів інфекційного контролю. Це дослідження було виключено через методологічні обмеження.

Інших досліджень, в яких би оцінювався вплив інфекційного контролю на рівні передачі ТБ у ВІЛ-позитивних або ВІЛ-негативних пацієнтів, виявлено не було, тому сформулювати доказові твердження було неможливо.

6.2.3. Від доказів до рекомендацій

ГРН констатувала відсутність належної доказової бази на підтримку заходів інфекційного контролю щодо пацієнтів з позитивним мазком без підозри на МР ТБ – як ВІЛ-позитивних, так і ВІЛ-негативних – і схвалила рекомендації, наведені у настанові BTS.{68}

Важливо запобігти непотрібній госпіталізації, тому що це – один із основних факторів вартості лікування ТБ. Лікування можна проводити вдома у пацієнта, враховуючи, що за членами сім'ї можна буде спостерігати шляхом відстеження контактів і що інфективність швидко знижується після початку лікування.

Коли госпіталізують дітей з ТБ, важливо розглядати їхніх відвідувачів як імовірні близькі контакти та перевіряти їх у рамках відстеження контактів, а також як захід інфекційного контролю.

Враховуючи неочікувані дані щодо палат від'ємного тиску, отримані під час огляду існуючих служб (див. п. 9.3.2), та аналогічні висновки інших обстежень, у рекомендаціях виділені три категорії інфекційного контролю та вимагаються прості кроки для уточнення того, які приміщення відповідають погодженим нормам.

Можуть мати місце суперечності у настановах щодо того, чи слід персоналу носити маски (респіратори). Було погоджено, що маски (респіратори) потрібні тільки при МР ТБ або під час близького контакту при процедурах стимулювання кашлю, наприклад бронхоскопії та індукції мокротиння. Пацієнтів заспокоюють дієві заходи інфекційного контролю, але часто їх тривожать маски (респіратори) або халати, особливо якщо ці заходи їм не пояснюють. Єдина мета носіння пацієнтами масок стосувалася перших двох тижнів лікування (коли пацієнт залишається заразним) і випадків їхнього перебування поза межами ізолятора, наприклад, при проходженні рентгенографії (тому що вони можуть контактувати з іншими, чутливими пацієнтами).

Читачам слід знати про відповідні настанови Комітету з питань охорони здоров'я та безпеки.{104}

6.2.4. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Викладені нижче рекомендації стосуються трьох рівнів ізоляції з метою інфекційного контролю в лікарнях:

- палат від'ємного тиску, в яких тиск повітря вимірюється постійно або автоматично, згідно з визначенням Управління майна NHS {105};
- окремих палат, де немає від'ємного тиску, але вентиляція з яких виходить поза межі будівлі;
- ліжок у палаті, для яких особливі інженерні норми не вимагаються.

Р33 Для всіх пацієнтів з ТБ слід проводити оцінку ризику медикаментозної резистентності (див. розділ 9.1) та ВІЛ-інфекції. Якщо присутні фактори ризику щодо МР ТБ, див. рекомендації з інфекційного контролю в розділі 9.3. D(GPP)

Р34 Якщо очевидної клінічної чи соціально-економічної потреби, такої як безпритульність, немає, то пацієнтів з ТБ на будь-якому етапі захворювання не можна поміщати у лікарню для проведення діагностичних тестів або для лікування. D(GPP)

Р35 У разі госпіталізації пацієнтів з підозрою на ТБ органів дихання їх треба госпіталізувати в окреме приміщення. D(GPP)

Р36 Пацієнтів з ТБ органів дихання слід розміщати окремо від пацієнтів з ослабленим імунітетом – наприклад, шляхом розміщення в окремій палаті або в окремому відділенні чи в палаті від'ємного тиску в цьому ж відділенні. D(GPP)

Р37 Усі відвідувачів дитини з ТБ, яка перебуває у лікарні, слід перевіряти в рамках відстеження контактів та не допускати до інших пацієнтів, поки вони не будуть виключені як джерело інфекції. D(GPP)

Р38 Пацієнтів з ТБ з позитивним мазком без факторів ризику щодо МР ТБ (див. розділ 9.1) слід тримати в окремому приміщенні, поки: D(GPP)

- вони не пройдуть двотижневе лікування за стандартним режимом (див. розділ 6.1) або
- їх не випишуть з лікарні.

Р39 Аерозольні процедури, такі як бронхоскопія, індукція мокротиння або інгаляція, мають проводитися у належним чином обладнаному та вентильованому приміщенні для: D(GPP)

- всіх пацієнтів, які перебувають у палаті для ВІЛ-інфікованих, незалежно від того, чи розглядається у них можливість наявності ТБ;
- всіх пацієнтів, у яких в якості можливого розглядається діагноз ТБ, в будь-яких закладах.

Р40 Медичні працівники, які доглядають за пацієнтами з ТБ, не повинні використовувати маски (респіратори), халати або захисні екрани, якщо: D(GPP)

- немає підозри на МР ТБ;
- не проводяться аерозольні процедури.

Якщо такі засоби використовуються, особі з ТБ слід пояснити причину їхнього використання. Ці засоби повинні відповідати нормам, встановленим Комітетом з питань охорони здоров'я та безпеки. Докладніше про інфекційний контроль щодо МР ТБ див. у розділі 9.3.

Р41 Пацієнти з ТБ, поміщені у заклад, де надається допомога особам з ослабленим імунітетом, у тому числі ВІЛ-позитивним, мають вважатися заразними та знаходитися у палаті від'ємного тиску, якщо при госпіталізації мазок мокротиння в них позитивний, поки: D(GPP)

1. пацієнт не пройде мінімум двотижневий курс відповідної комплексної медикаментозної терапії; *та*
2. при переведенні до приміщення (стаціонару чи дому), де перебувають особи з ослабленим імунітетом, у т.ч. ВІЛ-позитивні, у пацієнта не буде мінімум трьох негативних мікроскопічних досліджень мазка, проведених окремо за 14-денний період; *та*
3. пацієнт не продемонструє переносимість приписаного лікування, здатність і згоду дотримуватися режиму лікування, *та або*
4. повністю не пройде кашель, *або*
5. не буде відзначено явне клінічне покращення при лікуванні, наприклад, відсутність підвищеної температури протягом тижня.

Для осіб, які при госпіталізації мали негативний мазок (тобто три негативні зразки в різні дні; при цьому зразки були отримані спонтанно, якщо можливо, або шляхом бронхоскопії чи промивання в разі неможливості): слід застосовувати всі наведені вище умови 1, 2, 3 та 5.

Р42 Стаціонарних пацієнтів з ТБ органів дихання та позитивним мазком мокротиння слід просити (з поясненням) надягати хірургічну маску, коли вони виходять зі своєї палати, поки вони не пройдуть двотижневе медикаментозне лікування. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно щодо ведення медикаментозно-резистентного ТБ див. у главі 9.

Докладно щодо відстеження контактів пацієнтів стаціонару див. у розділі 12.7.

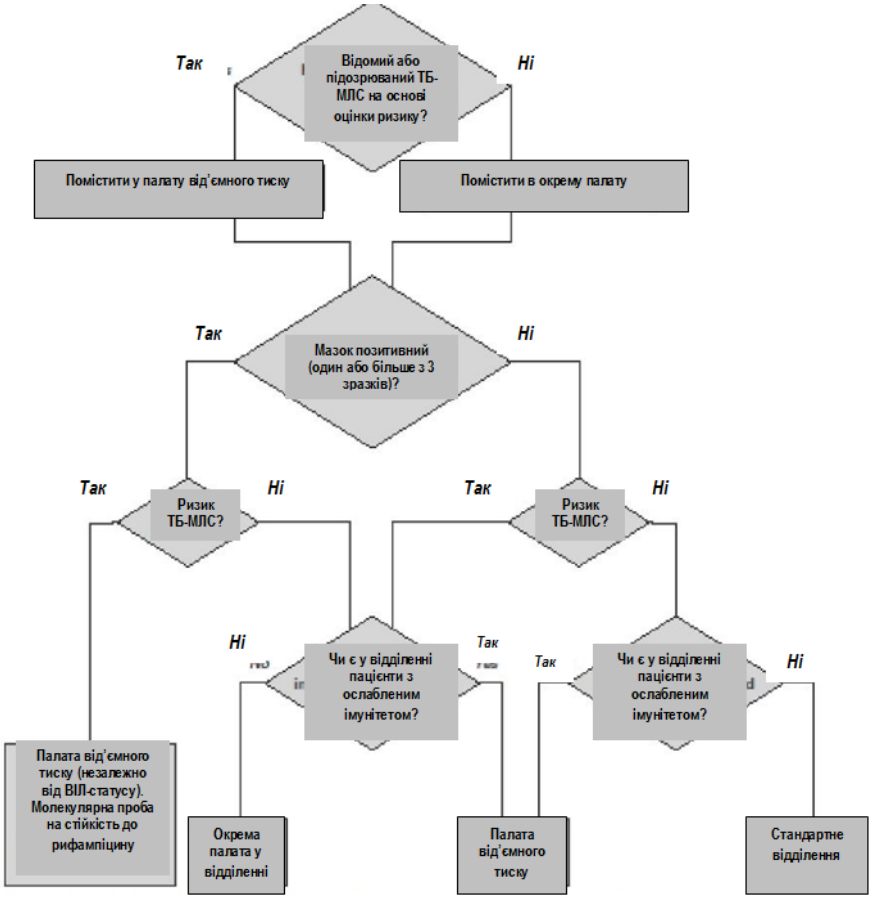


Рис. 2. Алгоритм прийняття рішень про ізоляцію пацієнтів з підозрою на ТБ органів дихання

7. Ведення позалегеневого туберкульозу

7.1. Туберкульозний менінгіт

7.1.1. Клінічний вступ

Туберкульозний менінгіт виникає, коли має місце розповсюдження туберкульозних бактерій з кров'ю до мозку. У часи, коли лікування ще не було доступне, це зазвичай траплялося протягом 12 місяців з початкової (первинної) інфекції.{106} Іноді цей процес є частиною більш поширеного розповсюдження з кров'ю, причому рентгенограми грудної кліки є типовими для міліарного ТБ.{107} Це може проявлятися системними симптомами, якщо процес спричинений міліарним захворюванням, або більш локальними ознаками у ЦНС, якщо процес обмежений мозком. На відміну від гострого бактеріального менінгіту, наприклад, з менінгококком, початок туберкульозного менінгіту розвивається поступово, протягом кількох тижнів. У немовлят можуть спостерігатися неспецифічні симптоми, такі як відмова від їжі або затримка у розвитку. Можуть мати місце головний біль і блювота, потім посилення сонливості та локалізовані неврологічні ознаки, такі як параліч черепно-мозкового нерву або геміпарез із поступовим переходом у кому.

Клінічно менінгіт класифікується за наступними етапами:

- етап I: відсутність затьмарення свідомості або вогнищеві неврологічні симптоми;
- етап II: затьмарення свідомості та (або) вогнищеві неврологічні симптоми;
- етап III: кома.{108}

Цей діагноз підтримується люмбальноюпоперековою пункцією, яка показує зміни у СМР: низький рівень глюкози, підвищений вміст білків та переважно лімфоцитарний характер білих кров'яних тілець. Діагноз підтверджується шляхом демонстрації наявності *M. tuberculosis* у мікроскопії чи культурі або шляхом демонстрації наявності ДНК *M. tuberculosis* за допомогою тестування ПЛР. Туберкульозний менінгіт може супроводжуватися туберкульомами, запальними пухлинами у мозку, які можуть бути або виявлені при діагностиці за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) сцинтіграфії мозку, або розвинутися при лікуванні.{109} Хоча щороку в Англії та Уельсі реєструється всього лише близько 100 випадків туберкульозного менінгіту, для цієї форми ТБ характерна висока захворюваність і смертність порівняно майже з усіма іншими формами ТБ, не пов'язаного з органами дихання.{110} Непрацездатність і смерть все одно можуть мати місце, незважаючи на своєчасну діагностику й належне лікування.

7.1.2. Методологічний вступ: тривалість лікування дорослих

Були враховані дослідження, в яких більшість пацієнтів становили дорослі (16 років і старше) і де для лікування туберкульозного менінгіту застосовувався сучасний режим медикаментозного лікування. Отже, лікування повинно було включати як мінімум ізоніазід, рифампіцин та піразинамід.

Були виявлені два когортні дослідження, проведені у Туреччині{111} й Таїланді,{112} в яких порівнювалися різні строки лікування туберкульозного менінгіту. Розглядалися також два дослідження серій випадків, проведені у Таїланді{113} та Еквадорі{114}, і група впливу у дослідженні, проведеному в Індії{115}. Усі ці дослідження були проведені більш ніж 15 років тому та були виключені через методологічні обмеження.

Доказова база високого рівня у цій сфері відсутня. РКД, в яких би порівнювалися різні строки лікування туберкульозного менінгіту, немає, як немає й когортних досліджень хорошої якості. Здається, це спричинено відносною рідкістю цього стану (малою кількістю пацієнтів у дослідженнях) і пов'язаними з ним високими рівнями смертності та захворюваності. Для досліджень, які все ж проводилися, характерний ряд методологічних проблем, зокрема невеликий обсяг вибірки, відсутність можливості узагальнення через проведення у країнах, які розвиваються, наявність пацієнтів на різних етапах клінічної важкості захворювання, проблеми з остаточною діагностикою туберкульозного менінгіту, паралельне застосування глюкокортикоїдної терапії та відсутність статистики висновку. Через низьку якість досліджень у цій сфері сформулювати доказові твердження виявилося неможливим.

7.1.3. Методологічний вступ: тривалість лікування дітей

Був виявлений один систематичний огляд досліджень серії випадків{116}. У ньому порівнювалися дослідження шестимісячного лікування туберкульозного менінгіту з дослідженнями лікування тривалістю більше 6 місяців. Були включені 9 досліджень, з яких чотири – у групі з тривалістю 6 місяців{113},{114},{117},{118}, а п'ять – у групі з тривалістю більше 6 місяців.{111},{119–123} Приблизно 75% охоплених пацієнтів були дітьми. Огляд мав декілька методологічних обмежень, і через ці питання дослідження, включені в цей огляд і проведені серед дітей, оцінювалися окремо. Два дослідження були проведені в Індії,{120},{122} одне – у Таїланді,{117} одне – у Південній Африці;{118} проте, всі ці дослідження були виключені через методологічні обмеження.

Щодо питання тривалості лікування туберкульозного менінгіту у дітей (як і у дорослих), то доказової бази високого рівня немає. Дослідження мали методологічні обмеження, схожі з характерними для досліджень щодо дорослих. Крім того, питання можливості узагальнення результатів було для Великобританії ще більш помітним, тому що в одному дослідженні повідомлялося про високі рівні дитячого недоїдання.{122} Через низьку якість досліджень у цій сфері сформулювати доказові твердження виявилося неможливим.

7.1.4. Методологічний вступ: глюкокортикоїди як доповнення до протитуберкульозних препаратів

Систематичний огляд за Кокранівською базою даних{124} дозволив порівняти ефекти глюкокортикоїдів у поєднанні з протитуберкульозним лікуванням та самого лише протитуберкульозного лікування для хворих на туберкульозний менінгіт. Огляд складався з шести РКД{125–130} і був методологічно обґрунтованим, отже, технічно йому можна було надати рейтинг 1++/1+. Проте, методологічні обмеження окремих досліджень, включених в огляд, означали недостатність достовірних даних, з яких можна було б вивести доказові твердження. Автори огляду зробили висновок про те, що «додаткові стероїди могли б бути корисними для хворих на туберкульозний менінгіт. Проте, існуючих досліджень мало, і позитивні результати, виявлені в цьому огляді, можуть пояснюватися поганим приховуванням порядку віднесення до груп та систематичною помилкою даної публікації».

У даному дослідженні стероїди асоціювалися з меншою кількістю смертельних випадків (ВР 0,79, ДІ 95%, 0,65-0,97) та зниженням смертності й важкої залишкової непрацездатності (ВР 0,58, ДІ 95%, 0,38-0,88). Аналіз даних у підгрупах продемонстрував вплив на смертність серед дітей (ВР 0,77, ДІ 95%, 0,62-0,96), але результати щодо меншої кількості дорослих були непереконливі (ВР 0,96, ДІ 95%, 0,50-1,84).

Була проведена оцінка ще одного систематичного огляду;{131} проте, він був виключений через методологічні обмеження.

Було виявлено ще одне РКД.{132} Це було дослідження дуже високої якості, проведене у В'єтнамі серед дорослих, що охоплювало ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Дослідження виключалися, якщо глюкокортикоїди вводилися інтратекально, тому що це відбувається нечасто через необхідність поперекової пункції. Саме цей підхід був застосований у систематичному огляді за Кокранівською базою даних.{124}

Через методологічні проблеми, пов'язаними з дослідженнями, охопленими оглядом за Кокранівською базою,{124} немає обґрунтованої доказової бази щодо застосування кортикостероїдів у дітей з туберкульозним менінгітом. Немає також переконливих доказів у цій сфері щодо ВІЛ-позитивних пацієнтів.

7.1.5. Доказові твердження

Смертність і важка залишкова непрацездатність

У РКД, проведеному у В'єтнамі{132} серед пацієнтів з туберкульозним менінгітом старше 14 років, додаткове лікування дексаметазоном було пов'язано зі зниженням ризику смерті (ВР 0,69, ДІ 95%, 0,52-0,92, p=0,01). Проте, воно не було пов'язано зі значним зменшенням частки пацієнтів з

серйозною непрацездатністю або частки пацієнтів, які через дев'ять місяців або померли, або набули серйозної непрацездатності.{132} (**1++**)

Важкість захворювання і ВІЛ-статус

Лікувальний ефект додаткової терапії дексаметазоном був схожим у підгрупах, які визначалися:

- ступенем важкості захворювання (розділений ВР смерті 0,68, ДІ 95%, 0,52-0,91, p=0,007);{132}
- ВІЛ-статусом, хоча зниження ризику смерті було незначним (кількість ВІЛ-інфікованих пацієнтів була надто мала для того, щоб з упевненістю підтвердити або заперечити ефект лікування).{132} (**1++**)

Небажані явища

У групі, яка приймала дексаметазон, спостерігалося значно менше серйозних небажаних явищ, ніж у контрольній групі плацебо (26 з 274 пацієнтів проти 45 з 271 пацієнтів, p=0,02). Зокрема, у групі плацебо сталося вісім важких випадків гепатиту (один смертельний), а у групі, яка приймала дексаметазон – жодного (p=0,004).{132} (**1++**)

7.1.6. Від доказів до рекомендацій

Доказовій базі в цій сфері заважає складність набору пацієнтів для участі у дослідженнях. Проведені дослідження переважно охоплювали людей, яким був поставлений попередній діагноз з небагатьма позитивними результатами культуральних досліджень.

Для обґрунтування тривалості лікування менше 12 місяців доказової бази немає, проте вся доказова база щодо тривалості має певні методологічні обмеження. Ураховуючи серйозний ризик непрацездатності та смертності, доречним залишається рекомендація, надана у настанові BTS 1998 р.{68}.

Немає також доказової бази для обґрунтування вибору препаратів. Потрібна обережність у призначенні етамбутолу непритомним пацієнтам; застосування стрептоміцину слід уникати при вагітності, якщо це можливо (через імовірне пошкодження 8-го нерву у плоду); при застосуванні етіонаміду та протіоаміду існує можливість тератогенності.{133}

Важливим фактором при виборі препаратів було проникнення у СМР. Найкраще проникнення забезпечують етіонамід, ізоніазід, протіонамід та піразинамід. Рифампіцин менш ефективний у цьому відношенні, а етамбутол і стрептоміцин проникають у СМР тільки у разі запалення оболонок головного мозку.

Ураховуючи потенційно важкі наслідки неврологічного пошкодження через туберкульозний менінгіт і вагомі докази на підтримку застосування додаткових глюкокортикоїдів, отримані у дослідженні, проведеному серед дорослих у В'єтнамі,{132} у даній настанові рекомендується застосування цих препаратів. Причини для призначення великих доз глюкокортикоїду більшості пацієнтів немає, і ГРН досягла згоди щодо вивчення реакції на лікування через 2-4 тижні, щоб почати скасовувати глюкокортикоїд, як тільки це можна буде безпечно зробити.

7.1.7. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р43 Пацієнтам з активним туберкульозним менінгітом слід пропонувати:

- режим лікування, який спочатку триває 12 місяців і складається у перші 2 місяці з ізоніазіду, піразинаміду, рифампіцину та четвертого препарату (наприклад, етамбутолу), після чого на решту періоду лікування залишаються ізоніазід та рифампіцин; D(GPP)
- глюкокортикоїд у нормальному діапазоні доз:

- дорослі – еквівалент 20-40 мг преднізолону, якщо пацієнт приймає рифампіцин, в іншому разі

10-20 мг; A

- діти – еквівалент 1-2 мг/кг преднізолону, максимум 40 мг; D(GPP)

- з урахуванням поступового скасування глюкокортикоїду через 2-3 тижні з початку його прийому. D(GPP)

P44 Лікарі-клініцисти, які приписують лікування при активному туберкульозному менінгіті, мають розглядати як оптимальний варіант:

- щоденний режим дозування; B
- застосування комбінованих таблетованих препаратів. D

Перехресні посилання:

Докладно про стандартне медикаментозне лікування див. у розділі 6.1.

Докладно про ведення медикаментозно- резистентного ТБ див. у главі 9.

7.2. Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів

7.2.1. Клінічний вступ

ТБ лімфатичних вузлів – важлива форма ТБ, не пов'язаного з органами дихання, на яку припадає майже половина всіх уражених ділянок організму поза органами дихання{26},{27} (див. епідеміологію у Додатку G). Оскільки захворювання, не пов'язане з органами дихання, зустрічається серед білого населення, народженого у Великобританії, менше, ніж в інших групах населення, на які наразі припадає майже 70% всіх випадків захворювання у країні, то кількість зареєстрованих випадків ТБ лімфовузлів зростає.

Усі дослідження, проведені BTS і його попередниками щодо режимів лікування тривалістю 18 місяців,{134} 9 місяців{134},{135} і 6 місяців,{135-137} продемонстрували значну частку випадків (до 40%), в яких залишкові вузли спостерігалися наприкінці лікування; при наступному контролі через 30 місяців таких випадків було до 10%. Іноді під час лікування та (або) при наступному контролі розвиваються нові вузли, подекуди – свищі. Вважають, що майже всі ці явища є імунологічно обумовленими реакціями на залишкові туберкульозні білки, а не відсутністю реакції на лікування чи рецидивами. При культуральному дослідженні докази бактеріологічної активності виявляються рідко.

7.2.2. Методологічний вступ

У мета-аналізі{138} досліджень різних схем порівнювалися шестимісячні режими лікування з дев'ятимісячними для пацієнтів з ТБ периферичних лімфовузлів. Проте, цей аналіз був виключений через методологічні обмеження.

Два РКД, виявлені у цьому мета-аналізі, оцінювалися окремо.{137} Щодо одного британського дослідження, де порівнювалися шестимісячне і дев'ятимісячне щоденне лікування, спочатку було повідомлено у двох матеріалах попередні результати,{136} а потім, через 30 місяців – результати контролю.{137} У другому з зазначених досліджень, проведеному у Гонконгу,{139} порівнювалося шестимісячне та дев'ятимісячне лікування з прийомом препаратів тричі на тиждень, але це дослідження було виключено через недоліки у методології.

Порівняльних досліджень високої якості у цій сфері виявлено не було, тому в доказову базу було включено тільки одне дослідження.{136},{137}

7.2.3. Доказові твердження

У проведеному у Великобританії РКД{136},{137} пацієнтів із ТБ периферичних лімфовузлів порівнювалися два режими медикаментозного лікування тривалістю 9 місяців (2HRE/7HR та 2HRZ/7HR) і один режим тривалістю 6 місяців (2HRZ/4HR). Серед пацієнтів, яких спостерігали через 30 місяців (85%), не було статистично значущої різниці між цими групами щодо виявлених залишкових вимірних вузлів, рецидиву, збільшення існуючих вузлів, розвитку нових залоз або свищів чи потреби у нових оперативних процедурах. Аспірація після початку лікування була проведена восьми пацієнтам: семи, які проходили лікування за схемою 2HRE/7HR, і одному, який проходив лікування за схемою 2HRZ/4HR (2HRE/7HR проти всіх HRZ, p=0,005). (**1+**)

7.2.4. Від доказів до рекомендацій

Доказів, які б дозволили ГРН прийняти рішення з більш практичних питань, було мало, але група вирішила, що лікування слід припиняти після закінчення режиму, незалежно від появи нових вузлів, наявності залишкових вузлів або функціонуючих свищів.

Одне дослідження{136},{137} з порівняння шести- та дев'ятимісячного режимів лікування демонструє еквівалентність для повністю чутливих організмів. Проте, у цьому дослідженні використовувалася трьохпрепаратна початкова фаза (2RHZ), що може бути недостатньо, враховуючи існуючі рівні медикаментозної резистентності {140} та рівні резистентності до ізоніазіду – 12% - у цьому дослідженні.{136},{137} Тому рекомендується стандартний шестимісячний режим з 4 препаратами.

Медикаментозне лікування все одно потрібне, навіть якщо залозу видалено хірургічним шляхом, через можливу наявність залишкових локальних і периферичних вогнищ. При хірургічному втручанні рекомендується проводити біопсію для гістологічних і культуральних досліджень, якщо гній неможливо відкачати з залози. Тонкоголкова аспіраційна пункція не дозволяє одержати належні зразки для культурального дослідження на ТБ.

7.2.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р45 Для пацієнтів з активним ТБ периферичних лімфовузлів оптимальним варіантом лікування є

- стандартний рекомендований режим (докладно див. у розділі 6.1); B
- застосування щоденного режиму дозування; B
- прийом комбінованих таблетованих препаратів. D

Р46 Пацієнтів з активним ТБ периферичних лімфовузлів, у яких уражена залоза була видалена хірургічним шляхом, усе одне слід лікувати за стандартним рекомендованим режимом. D(GPP)

Р47 Медикаментозне лікування ТБ периферичних лімфовузлів, як правило, слід припиняти через шість місяців, незалежно від появи під час лікування нових вузлів, наявності залишкових вузлів або функціонуючих свищів. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про стандартне медикаментозне лікування див. у розділі 6.1.

Докладно про ведення медикаментозно- резистентного ТБ див. у главі 9.

7.3. Туберкульоз кісток і суглобів: медикаментозне лікування

7.3.1. Клінічний вступ

На ТБ хребта припадає приблизно половина всіх випадків ТБ кісток і суглобів, зареєстрованих в Англії та Уельсі.{22},{26},{27} Як такий, він є значною підмножиною нереспіраторного захворювання й іноді може спричиняти значну захворюваність через стиснення спинного мозку в результаті екстрадурального абсцесу та/або хребетного колапсу. Через ці причини ГРН розглядала доказову базу медичного ведення ТБ хребта як представницьку щодо ведення багатьох можливих випадків ТБ суглобів, де не проводилися окремі випробування препаратів.

7.3.2. Методологічний вступ

Було виявлено три РКД, в яких порівнювалися різні режими лікування пацієнтів з ТБ хребта. У дослідженні, проведеному в Гонконгу, {141} де за пацієнтами спостерігали протягом 14 років, порівнювалися режимі лікування тривалістю 6, 9 і 18 місяців для пацієнтів, які перенесли радикальну передню резекцію з кістковою пластикою. Результати цього дослідження (без 18-місячного компонента) були також повідомлені за п'ять років у доповіді, де були представлені результати ще двох досліджень за п'ятирічний період у Мадрасі та Кореї,{142} як порівнювалися шести- та дев'ятимісячний режими лікування пацієнтів, які не піддавалися хірургічному втручанню. Результати мадраського дослідження також були викладені щодо наступного контролю через 10 років.{143} Корейське дослідження було виключено через ряд методологічних обмежень.

Усі ці дослідження були розпочаті ще у 1960-70-х роках Радою з медичних досліджень Великобританії (MRC) і, хоча вони відповідали методологічним стандартам того часу, вони не включали всіх пацієнтів в аналіз груп, до яких вони спочатку були віднесені (тобто аналіз наміру лікуватися). Згідно з настановою NICE, в обставинах, де аналіз наміру лікуватися не застосовувався і доказова база мала, ці дослідження оцінювалися так, немовби вони були нерандомізованими когортними дослідженнями.

7.3.3. Доказові твердження

У гонконгському дослідженні, {142} проведеному з контролем за п'ять років, у всіх проаналізованих пацієнтів, яким було зроблено радикальну передню резекцію з кістковою пластикою та проведено шести- або дев'ятимісячне лікування ізоніазідом, рифампіцином і стрептоміцином (за винятком одного пацієнта в кожній групі), через п'ять років стан був сприятливим, а у більшості він був сприятливим через три роки. (Сприятливий статус визначався як повна фізична активність з рентгенографічно безсимптомним захворюванням, без нориць і клінічно очевидних абсцесів, без мієлопатії з функціональним погіршенням і без змінення призначеного режиму). (**2+**)

У гонконгському дослідженні,{141} проведеному з контролем за 14 років, у групах, які проходили лікування за режимами тривалістю 6, 9 і 18 місяців, клінічні результати були схожими. Один пацієнт у шестимісячній групі мав незначні рухові дефекти, а у 18-місячній групі в одного пацієнта спостерігалися часткові односторонні сенсорні дефекти. При остаточному контролі в жодного пацієнта не було розладів сечового міхура або кишечнику; у жодній групі не було виявлено рецидиву або реактивації ТБ. Крім того, між групами не було статистично значущих відмінностей у зміні середнього кута деформації, а побічні ефекти виникали переважно на ранній стадії лікування й не були пов'язані з його тривалістю. (**2+**)

У проведеному в Мадрасі дослідженні{142} пацієнтів, які проходили лікування (ізоніазідом і рифампіцином) без хірургічного втручання протягом 6 або 9 місяців, 91% шестимісячної групи та 98% дев'ятимісячної мали сприятливий стан через п'ять років (за таким самим визначенням, що й у гонконгському дослідженні{142}). Через десять років{143} значної відмінності у сприятливому статусі або настання повного остеосинтезу не спостерігалося. Кут кіфоза в обох режимах збільшився без значної різниці між групами, однак у пацієнтів молодше 15 років з кутом кіфозу >30° середнє збільшення за 10 років становило 30°, тоді як у пацієнтів старше 15 років воно становило 10° (p=0,001). (**2++**)

7.3.4. Від доказів до рекомендацій

У співробітництві з MRC у 1960-1980-ті роки був проведений ряд досліджень у Кореї, Індії та Гонконгу, побудованих відповідно зі стандартами того часу. Хоча в них не застосовувався аналіз намірів лікуватися, ці дослідження, де вивчалися режими лікування тривалістю 6, 9 і 18 місяців (у деяких випадках – з широким наступним контролем протягом періоду до 10 років) показують, що лікування протягом 6 місяців давало такі самі ефективні результати, як і триваліші режими. ГРН погодилася, що ці результати можна застосовувати до інших форм ТБ кісток і суглобів, і, відповідно, рекомендувала стандартний шестимісячний чотирьохпрепаратний режим.

ГРН визнала ризик ураження ЦНС через спинний мозок і рекомендувала проводити сканування для перевірки будь-якого пацієнта з неврологічними ознаками чи симптомами. Доказів, на основі яких можна було б вибирати з-поміж КТ та МРТ, не було.

7.3.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р48 Стандартний рекомендований режим (див. деталі у розділі 6.1) слід планувати та починати у пацієнтів:

- з активним ТБ хребта; В
- активним ТБ інших кісток і суглобів. С

Коментар робочої групи: *за даними «Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed.» – 9-ти місячний курс ХТ*

Р49 Лікарям-клініцистам, які приписують лікування активного ТБ кісток і суглобів, слід розглядати як оптимальний варіант:

- щоденний режим дозування; B
- прийом комбінованих таблетованих препаратів. D

Деталі див. у розділі 6.1.

Р50 КТ або МРТ слід проводити пацієнтам з активним ТБ хребта, в яких є неврологічні ознаки чи симптоми. Якщо має місце безпосереднє ураження спинного мозку (наприклад, туберкульома спинного мозку), то ведення слід здійснювати так, як для туберкульозного менінгіту (див. розділ 7.1). D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про ведення медикаментозно- резистентного ТБ див. у главі 9.

7.4. Туберкульоз кісток і суглобів: стандартне лікувальне хірургічне втручання

7.4.1. Клінічний вступ

До настання епохи протитуберкульозного лікування вважалося, що важливими засобами лікування при ТБ кісток і суглобів є іммобілізація та постільний режим. Цей погляд зберігся й після розроблення ПТП аж до часу, коли з'явилася можливість менш тривалого лікування новітніми препаратами. Ряд досліджень, проведених MRC починаючи з 1965 року, показав відповідні ролі протитуберкульозного лікування та інших стандартних заходів із ведення ТБ хребта. Дослідження, проведені у Кореї, виявили відсутність користі від постільного режиму{144},{145} або гіпсового корсету в процесі лікування,{145},{146} а у Родезії – відсутність користі від стандартної первинної хірургічної обробки пошкоджень.{147} До запровадження рифампіцину випробування радикального переднього артродезу показували неоднозначні результати.{142},{148–151} Поява рифампіцину призвела до подальших досліджень щодо застосування переднього артродезу хребта у поєднанні з короткостроковими режимами лікування.

7.4.2. Методологічний вступ

Були виявлені два РКД, де порівнювалися хірургічне втручання і медикаментозне лікування пацієнтів з ТБ хребта з одним лише медикаментозним лікуванням.

У дослідженні, проведеному в Родезії,{149} порівнювалися хірургічна обробка і медикаментозне лікування з одним лише медикаментозним лікуванням, але це дослідження було виключено через методологічні проблеми.

У дослідженні, яке проводилося в Мадрасі з повідомленням результатів через п'ять{142} і десять років,{143} радикальна резекція з кістковою пластикою з шестимісячним лікуванням ізоніазідом і рифампіцином порівнювалася з шести- або дев'ятимісячним лікуванням ізоніазідом і рифампіцином.

Мадраське випробування, хоча й відповідало методологічним стандартам на той час, коли його було розпочато, не включало всіх пацієнтів, охоплених аналізом, до групи, до якої вони були спочатку віднесені (тобто аналізом наміру лікуватися). Згідно з настановою NICE, в обставинах, де аналіз наміру лікуватися не застосовувався і доказова база мала, ці дослідження оцінювалися так, немовби вони були нерандомізованими когортними дослідженнями. Крім того, слід зазначити, що двохпрепаратний режим зараз не використовувався б у Великобританії як стандартна терапія.

7.4.3. Доказові твердження

Через п'ять років{142} у пацієнтів, яким була зроблена радикальна резекція та проведено шестимісячне лікування (ізоніазідом і рифампіцином), не спостерігалося покращення стану (сприятливий статус визначався як відсутність свищів або клінічно очевидних абсцесів, відсутність мієлопатії, відсутність змін у призначеному режимі лікування, відсутність обмежень фізичної активності через пошкодження хребта та захворювання без рентгенографічних ознак) порівняно з пацієнтами, які пройшли тільки шести- або дев'ятимісячний курс лікування препаратами. (**2++**)

Через десять років{143} комбінація хірургічного втручання і шестимісячного медикаментозного лікування виявилася менш ефективною з точки зору сприятливого статусу, ніж сам лише дев'ятимісячний режим лікування (p=0,03), причому ця різниця була обумовлена хірургічними ускладненнями. Проте, у пацієнтів з групи, якій було проведено хірургічне втручання і протитуберкульозне медикаментозне лікування, спостерігалися швидше розсмоктування свищів та/або клінічно очевидних абсцесів (p<0,001 через два місяці) та нижча захворюваність (p=0,03), ніж у групах, які проходили тільки медикаментозне лікування. З точки зору повного остеосинтезу або куту кіфозу значних відмінностей між цими групами виявлено не було. Мали місце чотири смертельні випадки, пов'язані з ТБ хребта (усі протягом перших шести місяців, усі – у групі, де проводилося хірургічне втручання і протитуберкульозне медикаментозне лікування). Три особи померли у післяопераційний період, а в інших були ускладнення у формі післяопераційної параплегії. (**2++**)

7.4.4. Від доказів до рекомендацій

Хоча ГРН дійшла висновку, що доказова база не демонструє додаткових переваг планового проведення переднього спондилодезу над стандартною ХТ, рекомендації щодо хірургічного втручання на хребті неможна екстраполювати на ТБ інших кісток і суглобів.

Для діагностики ТБ може знадобитися аспірація навколохребтових абсцесів і (або) біопсія ділянок хребта, що відрізняється від планового переднього спондилодезу. Такі форми хірургічного втручання, як аспірація або артроскопія суглобів, можуть знадобитися для отримання матеріалу для гістологічних і культуральних досліджень, на основі яких проводиться діагностика ТБ в інших кістках і суглобах, ніж хребет.

7.4.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р51 У пацієнтів з ТБ хребта передній спондилодез не слід проводити планово. B

Р52 У пацієнтів з ТБ хребта слід розглядати проведення переднього спондилодезу, якщо має місце хребтова нестабільність або є докази наявності стиснення спинного мозку. D(GPP)

7.5. Туберкульоз перикарду

7.5.1. Клінічний вступ

На туберкульозний перикардит припадає менше 4% випадків ТБ, не пов'язаного з органами дихання, в Англії та Уельсі,{140} але він є потенційно важливим через можливості тампонади серця і констриктивного перикардиту, смертність і захворюваність через які вища, ніж через інші форми ПЗТБ.

Наявність перикардіального випоту може потребувати для діагностики проведення аспірації за допомогою пункції перикарду, яку треба повторювати під час лікування. Аналогічним чином значне потовщення перикарду – з утворенням або без утворення рідини – може потребувати хірургічних заходів у формі перикардектомії або перикардіального вікна, що є масштабним інвазивним втручанням. У Великобританії були рекомендовані додаткові глюкокортикоїди з розрахунку еквіваленту преднізолону в дозі 60 мг/день{68}, виходячи з результатів досліджень, проведених у Транскеї (ПАР), де ця форма активного ТБ була особливо поширеною{152},{153}, які продемонстрували зниження рівнів захворюваності та смертності.

7.5.2. Методологічний вступ

У систематичному огляді за Кокранівською базою даних{154} була зроблена спроба порівняти шестимісячні режими лікування хворих на туберкульозний перикардит ПТП та режими їх лікування тривалістю 9 місяців. Пошук у базі даних не виявив жодного РКД, де б порівнювалися режими лікування ПТП такої тривалості.

Досліджень, де б шестимісячний режим лікування порівнювався з тривалішими режимами, виявлено не було, тому неможливо було сформулювати доказові твердження на основі тривалості лікування туберкульозного перикардиту.

Були виявлені два систематичні огляди, в яких розглядалася результативність глюкокортикоїдів як доповнення до медикаментозного лікування хворих на туберкульозний перикардит. У систематичному огляді за Кокранівською базою даних{154} це питання розглядалося на додаток до ряду інших питань лікування туберкульозного перикардиту (таких як тривалість лікування, перикардіальне дренування і перикардектомія), тоді як в огляді, проведеному цими ж авторами та опублікованому в інших місцях, розглядалося лише питання застосування глюкокортикоїдів як доповнення у лікуванні туберкульозного перикардиту.{155} В обидва огляди були включені ці самі чотири дослідження,{152},{153},{156},{157} і представлені результати й рік публікації були такими ж самими.

Два РКД, що їх включив у ці огляди Strang{152},{153}, були згадані через десять років.{158} Тому результати, викладені у цьому новому звіті, який зараз включає аналіз наміру лікуватися, поряд з двома іншими РКД, виявленими у систематичних оглядах, розглядалися окремо. Одне з цих досліджень було виключено через методологічні причини.{156} Інше дослідження охоплювало тільки ВІЛ-позитивних пацієнтів.{157}

Туберкульозний перикардит – відносно рідке захворювання, тому важко знайти достатньо пацієнтів для дослідження; крім того, його також важко діагностувати. Наприклад, дослідження ВІЛ-позитивних пацієнтів{157} мало невеликий обсяг (N=58), і діагноз ТБ був підтверджений культурою тільки у 38% учасників.

7.5.3. Доказові твердження

Результати РКД, проведених у Транскеї (ПАР), де порівнювалося застосування преднізолону та плацебо у пацієнтів з перикардіальним випотом і перикардіальним стисненням з дренування та без дренування, представлені нижче у таблиці.{158} Табл. 29 містить також результати РКД, де порівнювалося застосування преднізолону та плацебо у ВІЛ-пацієнтів з перикардіальним випотом.{157}

Табл. 29. Зведена доказова база перикардіального ТБ

Туберкульозно-перикардіальний випіт без відкритого дренування	**Докази:** • Преднізолон зменшив потребу в повторній пункції перикарду, яка була необхідною для 10% пацієнтів, які приймали преднізолон, і на 23% у пацієнтів, які приймали плацебо (p=0,025).{158} • Негативні наслідки будь-якої форми набагато рідше виникали у групі, яка приймала преднізолон, ніж у групі, яка приймала плацебо – відповідно 19% та 40% (p=0,003).{158}
Туберкульозно-перикардіальний випіт з відкритим дренуванням / без нього	**Докази** • Негативні наслідки виникали у 52% випадках ані без відкритого дренування, ані без преднізолону, тоді як при дренуванні та преднізолоні показник становив 14%, при дренуванні та плацебо – 11%, при преднізолоні без дренування – 19% (p=0,08 для взаємодії).{158}
Туберкульозно-перикардіальний випіт у ВІЛ-позитивних пацієнтів	**Докази** • Частота виживання значно підвищилася у групі, яка приймала преднізолон, порівняно з групою плацебо, коли за пацієнтами спостерігали протягом 18 місяців (p=0,004). Проте, хоча стероїди асоціювалися з меншою кількістю смертельних випадків, це зменшення не було статистично значущим, якщо не враховувалися строки смерті (ВР 0,5, ДІ95%, 0,19-1,28).{157} • Покращення фізичної активності (p=0,02) та зменшення підвищеного яремного венозного тиску (p=0,017), гепатомегалія (p=0,007) і асцит (p=0,051) виникали швидше у пацієнтів, яких лікували преднізолоном, ніж у пацієнтів, яким давали плацебо.{157} • Між двома групами не було різниці у швидкості регресії рентгенографічних і ехокардіографічних ознак перикардіального випоту, ризику констриктивного перикардиту або частоті пов'язаних із стероїдами ускладнень.{157}
Туберкульозно-перикардіальне стиснення	**Докази** • Між двома групами не було значних відмінностей у негативних наслідках або смертності від перикардиту.{158}

Будь-який перикардит	**Докази** • У багатофакторному аналізі виживаності (зі стратифікацією за типом перикардиту) преднізолон зменшив загальний рівень смертності після коригування на вік і стать (p=0,044) та істотно зменшив ризик смертності від перикардиту (p=0,004).{158}

7.5.4. Від доказів до рекомендацій

Групі не були відомі інші докази щодо режиму лікування, тож вона вирішила, що лікування першого ряду – це стандартний шестимісячний чотирьохпрепаратний режим.

Порівняльних досліджень, на яких можна було б основувати рекомендації щодо тривалості лікування, немає. Оскільки це – олігобацилярна форма позалегеневого захворювання, то на підставі екстраполяції з інших форм позалегеневого захворювання, для яких є більше доказів, очікується, що ефективним буде шестимісячна тривалість лікування.

ГРН погодилася, що доказова база РКД{157},{158} вагомо підтримує застосування глюкокортикоїдів у дорослих з активним перикардіальним ТБ і що ці препарати, імовірно, також будуть ефективними для дітей.

7.5.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р53 Для пацієнтів з активним ТБ перикардиту оптимальним варіантом лікування повинен бути:

- стандартний рекомендований режим (докладно див. у розділі 6.1); B
- застосування щоденного режиму дозування; B
- прийом комбінованих таблетованих препаратів. D

Р54 На додаток до протитуберкульозного лікування пацієнтам з активним ТБ перикардиту слід пропонувати:

- дорослим – глюкокортикоїд, еквівалентний преднізолону, в дозі 60 мг/день; A
- дітям – глюкокортикоїд, еквівалентний преднізолону, в дозі 1 мг/кг/день (максимум 40 мг/день)

з поступовою відміною відповідного глюкокортикоїда через 2-3 тижні з початку лікування. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про ведення медикаментозно- резистентного ТБ див. у главі 9.

7.6. Дисемінований (у т.ч. міліарний) туберкульоз

7.6.1. Клінічний вступ

У настанові 1997 р. про повідомлення було запропоновано називати осіб з неспецифічними симптомами, які розпочали лікування від ТБ, такими, що мають «приховане захворювання», а термін «приховане міліарне захворювання» залишити для тих пацієнтів, у яких мікроорганізм виділений з крові, кісткового мозку чи багатьох систем органів. У клінічних текстах зазвичай відрізняють «класичне міліарне захворювання» з рентгенограмою грудної клітки, на якої присутні дифузні однорідні мікровузли розміром 1-2 мм у результаті гострого гематогенного поширення, яке може також охоплювати інші органи, у т.ч. ЦНС, та «приховане міліарне захворювання», коли у пацієнта може бути лихоманка, але небагато локалізуючих ознак. У формі збирання даних для посиленого туберкульозного нагляду зазначені можливі форми ТБ, у тому числі міліарний та прихований дисемінований. Прихований дисемінований визначається як «системне захворювання без локалізуючих особливостей».

Ці різні назви форм того, що по суті є поширенням ТБ з кров'ю, можуть спричинити плутанину. Поширення з кров'ю фактично може супроводжуватися або не супроводжуватися змінами на рентгенограмі грудної клітки або КТ високої роздільної здатності. Таке поширення з кров'ю також часто викликає значне порушення функції печінки через її дифузне ураження. Це – важка форма ТБ із значними рівнями захворюваності та смертності, тому ризики лікування цієї хвороби препаратами, які мають низьку частоту побічних ефектів для печінки (3%), набагато менші, ніж ризики, пов'язані з

неналежним лікуванням. При поширенні з кров'ю також нерідко залучаються оболонки головного мозку, причому частка випадків, де таке ураження підтверджується клінічними доказами або люмбальною пункцією, сягає 30%.{140} Виявлення захворювання ЦНС є важливим, ураховуючи більшу тривалість лікування, потрібного при залученні ЦНС.

7.6.2. Методологічний вступ

Було виявлено одне ретроспективне дослідження,{159} де пацієнти з дисемінованим ТБ проходили лікування за трьома варіантами тривалості, але це дослідження було виключено через малий обсяг вибірки (N=6).

Інших порівняльних досліджень виявлено не було, тому сформулювати доказові твердження було неможливо.

7.6.3. Від доказів до рекомендацій

Жодних даних для обґрунтування рекомендацій знайдено не було. Слід зауважити, що всі ділянки поза ЦНС, для яких існують дані, демонструють належну реакцію на шестимісячний режим початкового лікування 4 препаратами, але не доведено, що шестимісячні режими адекватні для пацієнтів з ураженням ЦНС (див. розділ 7.1).

Важливо виключити захворювання ЦНС – за допомогою КТ, МРТ або люмбальної пункції – щоб установити правильну тривалість лікування.

Порушення функції печінки не повинно заважати початку лікування ТБ або затримувати його, тому що це лікування зазвичай викликає покращення функції печінки, порушеної внаслідок самого захворювання.

7.6.4. РЕКОМЕНДАЦІЇ

P55 Для пацієнтів з дисемінованим (у т.ч. міліарним) ТБ оптимальним варіантом лікування повинен бути:

- стандартний рекомендований режим (докладно див. у розділі 6.1); B
- застосування щоденного режиму дозування; B
- прийом комбінованих таблетованих препаратів. D

P56 Лікування дисемінованого (у т.ч. міліарного) ТБ слід починати, навіть якщо початкові тести функції печінки дають аномальні результати. Якщо у пацієнта функція печінки значно погіршується при медикаментозному лікуванні, то слід звернутися за консультацією щодо варіантів лікування до клініцистів, які мають спеціальний досвід дій у таких обставинах. D(GPP)

P57 Пацієнтів з дисемінованим (у т.ч. міліарним) ТБ слід перевіряти на ураження ЦНС за допомогою:

- сканування мозку (КТ або МРТ) та (або) люмбальної пункції у пацієнтів з ознаками чи симптомами у ЦНС;
- люмбальної пункції у пацієнтів без ознак і симптомів у ЦНС.

Коментар робочої групи: *виключити туберкульоз кісток і суглобів.*

Якщо виявлено докази ураження ЦНС, то лікування повинно бути таким самим, що й у випадку туберкульозного менінгіту (див. розділ 7.1). D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про ведення медикаментозно- резистентного ТБ див. у главі 9.

7.7. Інші вогнища інфекції

7.7.1. Від доказів до рекомендацій

Доказової бази, яка б дозволила сформулювати рекомендації щодо інших вогнищ інфекції, немає. Проте, оскільки патоген і його лікарська чутливість такі самі, то лікування, як правило, здійснюється за тим самим режимом, що при ТБ органів дихання. Клінічний досвід ГРН підтвердив це, тому наведена нижче рекомендація екстрапольована з доказової бази щодо ТБ органів дихання та інших органів.

7.7.2. РЕКОМЕНДАЦІЯ

Р58 У пацієнтів з:

- активним ТБ сечостатевої системи або
- активним ТБ будь-якого іншого органу, ніж:
- система дихання;
- ЦНС (зазвичай оболонки головного мозку);
- периферичні лімфатичні вузли;
- кістки та суглоби;
- перикард;
- дисемінованe (у т.ч. міліарне) захворювання

оптимальним варіантом лікування повинен бути:

- стандартний рекомендований режим (докладно див. у розділі 6.1); B
- застосування щоденного режиму дозування; B
- прийом комбінованих таблетованих препаратів. D

Перехресні посилання:

Докладно про ведення медикаментозно- резистентного ТБ див. у главі 9

***Коментар робочої групи**: доцільно вставити фрагмент із наступного документу*

«British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011»

Використання кортикостероїдів у ВІЛ-інфікованих

У ВІЛ-інфікованих дорослих з ТБЛ або ТБ плеври кортикостероїди не підвищують виживаність і не зменшують кількість рецидивів і зазвичай не рекомендуються.

В загальній популяції NICE рекомендує стероїди у випадках активного туберкульозного менінгіту та ТБ хребта. На даний час недостатньо доказів щодо їх застосування у ВІЛ-інфікованих осіб. В РКД у В'єтнамі не виявлено різниці у смертності або випадків смерті та інвалідності у ВІЛ-інфікованих осіб з клінічним діагнозом туберкульозного менінгіту, незалежно від того чи пацієнти отримували дексаметазон або плацебо на фоні стандартного протитуберкульозного лікування. Однак, було небагато ВІЛ-інфікованих пацієнтів в цьому дослідженні і діагноз ТБ був підтверджений мікробіологічно менше ніж у 15 % випадків.

До того як буде доступно більше даних, ми рекомендуємо, що у ВІЛ-інфікованих дорослих з туберкульозним менінгітом або ТБ хребта слід використовувати кортикостероїди.

NICE рекомендує стероїди для активного ТБ перикарду, проте існують обмежені дані щодо їх застосування у ВІЛ-інфікованих осіб. В невеликому РКД у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з не підтвердженим ТБ перикарду, при лікуванні стандартним режимом ХТ виявили, що преднізолон призводить до кращих результатів ніж плацебо, смертність була нижчою при застосуванні преднізолону в порівнянні з плацебо і покращення, пов'язане з підвищенням венозного тиску, гепатомегалією, асцитом, фізичною активностю відбувалося більш швидко.

Не було виявлено більш швидкого розсмоктування рідини на рентгенограмі або ехограмі, оскільки тільки 38 пацієнтів мали позитивну культуру та деякі із суб'єктів могли не мати ТБ перикарду. Ці результати слід інтерпретувати з обережністю.

До тих пір, поки не будуть отримані більше даних у ВІЛ-позитивних пацієнтів, ми рекомендуємо дорослим з ТБ перикарду застосовувати кортикостероїди.

Використання стероїдів показано в інших ситуаціях, включаючи їх призначення для попередження стенозу сечовивідників при ТБ нирок або збільшених лімфатичних вузлів середостіння, які спричиняють ателектаз легень, і ведення ТБ пов'язаного з СІР.

Оптимальна доза кортикостероїдів в якості патогенетичної терапії невідома. Рифампіцин посилює метаболізм кортикостероїдів в печінці і таким чином знижує його плазменний кліренс.

У дорослих при туберкульозному менінгіті, найбільш часто використовують наступні кортикостероїди і дози: дексаметазон 12 – 16 мг в день внутрішньовенно до тих пір, поки пацієнт почне приймати препарати всередину, далі можна використовувати таблетки. Преднізолон 60 мг на день протягом трьох тижнів із зниженням дози в наступні три тижні.

В британському керівництві товариства інфекціоністів при лікуванні туберкульозного менінгіту у дорослих, рекомендують починати лікування дексаметазоном в дозі 0,4 мг/кг/добу зі зниженням дози протягом 6 – 8 тижнів. Більш високі дози дексаметазону не показали вищого ефекту в більшості випадків серед пацієнтів Великої Британії.

Дослідження показують, що кортикостероїди мають ризик артеріального тиску і підвищення рівня глюкози крові, що може призвести до затримки рідини в організмі. Не було відмічено підвищення ризику інфекційних ускладнень, хоча за даними деяких досліджень підвищується частота виникнення саркоми Капоші.

Коментар робочої групи: Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed.

Протитуберкульозні препарати для застосування в особливих випадках

Ситуація	Рекомендації по лікуванню
Вагітність і годування грудним молоком	До початку лікування жінкам необхідно задавати питання, чи вони не вагітні. Крім S, ПТП I ряду (R, H, Z, E) безпечні для вживання. Лікування жінок, що хворіють на ТБ та годують немовлят груддю, здійснюється за стандартною схемою. За відсутністю бактеріовиділення такі жінки можуть продовжувати годувати немовлят груддю, мати та дитина можуть знаходитись разом
Ураження печінки	Всі найбільш ефективні препарати I ряду можуть пошкодити печінку або викликати погіршення стану вже існуючих уражень. Якщо рівні АЛТ перед початком лікування більше ніж у 3 рази, треба розглянути можливість альтернативних режимів ХТ. Чим більш нестабільний та важкий стан захворювання печінки, тим менше у режим ХТ потрібно включати гепатотоксичних препаратів (у стандартному режимі їх 3 – HRZ). Можна застосовувати наступні режими ХТ: - у режимі мають місце 2 ПТП, що мають гепатотоксичну дію: 9HRE 2HRES 6HR 6-9HRE - у режимі має місце1 ПТП, що має гепатотоксичну дію: 2HES 10HE - без застосування ПТП, що мають гепатотоксичну дію: 18-24ESQ
Ниркова недостатність	E та метаболіти Z у значній мірі виводяться нирками, тому дози цих препаратів повинні коректуватися: рекомендований прийом 3 рази на тиждень : Z – 25 мг/кг; E – 15 мг/кг

	Для пацієнтів з нирковою недостатністю у нормальних дозах S не призначається. Рекомендована доза S (за умови показань до його призначення) – 15 мг/кг 2-3 рази на тиждень під контролем медикаментозного навантаження. Необхідно зниження дози відповідно до ступеня тяжкості ниркової недостатності. Найкращий режим для пацієнтів з нирковою недостатністю: $6HRE_3Z_3$

8. Моніторинг, дотримання режиму та завершення лікування

Коментар робочої групи: Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed.

МОНІТОРИНГ ЗА СТАНОМ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ

Дослідження мокротиння

Терміни проведення дослідження*	**Режими лікування**	
	6-місячні	8-місячні
У кінці інтенсивної фази	Кінець 2 міс Кінець 3 міс, якщо в кінці 2 міс мазок позитивний**	Кінець 3 міс**
Протягом підтримуючої фази	Кінець 5 міс**	Кінець 5 міс**
Наприкінці лікування	Кінець 6 міс**	Кінець 8 міс**

* - виконують дві проби мазка та 1 культуральне дослідження;
** - якщо у хворого отриманий позитивний результат мікроскопії мазка, необхідно провести культуральне дослідження та ТМЧ МБТ**.**

Графік моніторингу лікування хворих 1, 2, 3 категорії

Календар моніторингу лікування у пацієнтів з підтвердженим діагнозом туберкульозу							
Дози	До початку лікування або 0 доз	60 доз	90 доз	120 доз	180 доз	210 доз	240 доз
Хворі з новими та повторними випадками туберкульозулегень							
Бактеріоско-пія	Х (2 мазки)	Х (2 мазки)	Х 2 мазки	Х 2 мазки	Х 2 мазки	При потребі	При потребі
Культуральне дослідження та ТМЧ МБТ	Х (1 зразок)		Х (1 зразок, якщо мазок позитивний)	Х (1 зразок, якщо мазок позитивний)	Х (1 зразок, якщо мазок позитивний)	При потребі	При потребі

Коментар робочої групи**: доцільно вставити фрагмент із наступного документу:* ***British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011

Моніторинг лікування у ВІЛ-інфікованих.

Дослідження на початку лікування:

1. Кількість CD4 клітин і відсоток;
2. Аспартат- і аланін-амінотрансферази крові, білірубін, алкалінфосфатаза;
3. Креатинін крові і клубочкова фільтрація;
4. Тромбоцити;
5. Маркери крові вірусних гепатитів В і С;
6. Перед призначення етамбутолу тестування гостроти зору та кольорового зору.

ВІЛ-інфіковані пацієнти мають більше побічних реакцій на препарати, особливо ті, у яких низький рівень CD4 клітин. В подальшому при призначенні АРТ та іншого лікування кожна з терапій може спричиняти гепатотоксичність.

Ми рекомендуємо повторювати визначення функції печінки через один-два тижні навіть у випадках відсутності клінічних симптомів. Пацієнти із супутніми захворюваннями печінки потребують більш ретельного моніторингу, наприклад кожні 2 тижні на початку перших двох місяців.

Більшість лікарів спостерігають пацієнтів протягом двох тижнів після початку протитуберкульозної терапії і далі щомісячно до стабілізації і 1-2 місяці після завершення лікування. Роль медичної сестри і мультидисциплінарної команди є основною в менеджменті ко-інфікованих пацієнтів.

Пацієнтам з ТБЛ, які мають продуктивний кашель після двох місяців лікування, слід повторити дослідження мокротиння методом мікроскопії і культурального дослідження на рідкому середовищі. Інтенсивна фаза має бути продовжена до отримання результатів досліджень.

Коментар робочої групи: Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed.

Оцінка результатів стандартного лікування хворих на туберкульоз[1]

Когорта - це група хворих, яким був поставлений діагноз ТБ і проведена реєстрація протягом певного періоду часу (як правило, протягом одного кварталу). Оцінка результатів лікування хворих із новими випадками ТБЛ з позитивним результатом мікроскопії мазка мокротиння служить важливим показником ефективності програми боротьби з ТБ.

Результати лікування інших груп хворих (повторне лікування, хворі із новими випадками ТБЛ з негативними результатами мікроскопії мокротиння, хворі з ПЗТБ) оцінюються за окремими когортами (рекомендації з проведення когортного аналізу результатів лікування хворих на МР ТБ див. у відповідному розділі).

Когортний аналіз - основний інструмент, який використовується для оцінки ефективності національної програми боротьби з ТБ (НПТ). Він дозволяє виявити наявні проблеми і дає можливість менеджерам і співробітникам НПТ вжити необхідні дії для їх вирішення, що сприяє підвищенню ефективності НПТ. Оцінку результатів лікування хворих на ТБ та відстеження тенденцій слід проводити на місцевому, районному, регіональному та національному рівнях. Крім того, результати когортного аналізу дозволяють виявити райони і медичні установи, в яких робота НПТ проводиться ефективно, що дає можливість аналізувати накопичений досвід і приміняти його в подальшій діяльності НПТ.

Спеціаліст по ТБ на місцевому/районному рівні повинен проводити когортний аналіз результатів лікування щоквартально і в кінці кожного року. Типова когорта включає всіх хворих на ТБ, зареєстрованих протягом кварталу. Групи вперше виявлених хворих і раніше лікованих (рецидиви, після перерваного лікування, після невдалого результату попереднього лікування) повинні аналізуватися як окремі когорти, оскільки їх характеристики та очікувані результати лікування розрізняються. Оцінка результатів лікування повинна бути проведена відразу ж після того, як останній хворий з когорти завершить призначений курс лікування.

Результат лікування	Визначення
Вилікуваний	Хворий, який отримав весь призначений курс лікування, з позитивними результатами мікроскопії мазка мокротиння або культуральних тестів на початку лікування і негативними – на останньому місяці лікування та, принаймні, одному попередньому дослідженні.
Лікування завершено	Хворий, який отримав весь призначений курс лікування, але у якого відсутній негативний результат мікроскопії або культурального дослідження в останній місяць лікування та, принаймні, одного попереднього дослідження [2]
Невдача лікування	Хворий з позитивним результатом мікроскопії або культурального дослідження після прийому 120 доз лікування подовженої інтенсивної фази ХТ. Дане визначення також включає хворих з позитивним мазком на 3 місяці лікуваня за індивідуальною схемою полірезистентного ТБ, а також у яких виявлено штам МР ТБ в будь-який момент протягом лікування, незалежно від наявності позитивних або негативних результатів мікроскопії
Помер	Хворий, який помер під час лікування, незалежно від причини смерті
Лікування перерване	Хворий, у якого лікування було перерване на 2 місяці підряд або більше
Вибув	Хворий переведений у другий регіон та результати його лікування невідомі
Успішне лікування	Успішне лікування визначається як загальна кількість пацієнтів з завершеними курсами лікування («вилікуваний» та «лікування завершене») [3]

[1] Ці визначення стосуються хворих на ТБЛ з позитивними та негативними результатами мікроскопії мокротиння, а також хворих на ПЗТБ. Результати лікування цих груп пацієнтів оцінюються окремо
[2] Дослідження мокротиння не проведено або результати його невідомі
[3] Тільки стосовно хворих з негативними результатами мікроскопії та позитивними культуральним дослідженнями

Дані про результати аналізу представляються у формі квартальних звітів. По завершенні розгляду звітів на районному рівні вони щоквартально подаються в органи охорони здоров'я регіонального рівня. Регіональний співробітник програми боротьби з ТБ, будучи посередником, перевіряє правильність, повноту і відповідність представлених у звітах даних, після чого складає звіт за результатами когортного аналізу хворих з позитивними результатами мікроскопії в регіоні і представляє цей звіт в центральний підрозділ НПТ. У свою чергу, центральний офіс НПТ зводить дані когортних звітів про хворих з позитивною мікроскопією, проводить відповідний аналіз цих даних та інформує персонал НПТ про результати.

Дії при перериванні лікування туберкульозу
Якщо хворий не прийшов у призначений день для прийому препаратів, працівники НПТ повинні вийти на контакт з цим хворим протягом доби при лікуванні хворого в інтенсивній фазі і протягом тижня, якщо хворий проходить лікування на підтримуючій фазі ХТ. Для того щоб вийти на контакт з хворим, можна скористатися заготовленої заздалегідь інформацією про його місцезнаходження. Важливо також встановити причину недотримання хворим запропонованого режиму лікування і вжити у зв'язку з цим необхідні заходи, щоб лікування було продовжено.
При веденні хворих, що допускають перерви в лікуванні, слід враховувати кілька факторів, кожен з яких може вимагати певних запобіжних заходів і, можливо, призначення додаткового лікування:
• у хворого після перерви виявлений позитивний результат мікроскопії мокротиння або культурального дослідження;
• хворий мав перерву в інтенсивній фазі, а не на підтримуючій фазі ХТ;
• хворий мав перерву на початку підтримуючої фази, а не в кінці лікування;
•хворий мав тривалу за часом перерву в лікуванні;
• у хворого встановлено ослаблений імунітет (ВІЛ-інфекція та інші причини);
• у хворого до перерви було встановлено низьку прихильність до лікування;
• у хворого виявлено МР ТБ або підозра на наявність медикаментозної резистентності.
Слід проводити культуральні дослідження і ТМЧ після повернення до лікування тих хворих, які відповідають визначенню, «лікування перервано» (перерва більше 2 місяців підряд). Якщо можливості лабораторної служби дозволяють, слід проводити культуральні дослідження і ТМЧ МБТ і в інших хворих після перерви в лікуванні.

Ведення хворих, які перервали лікування

Трива-лість лікування	Трива-лість перерви	Брати мазок	Резуль-тат аналізу	Зареєст-рувати знову як	Лікування
Менше 1 місяця	Менше 2 тижнів	Ні	-	-	Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився [a]

	2 - 8 тижнів	Ні	-	-	Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився [b]
	Більше 8 тижнів	Так	Позит.	випадок, відповідно до попередньої реєстрації	Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився
			Негат.	випадок, відповідно до попередньої реєстрації	Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився
1 - 2 місяці	Менше 2 тижнів	Ні	-	-	Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився
	2 - 8 тижнів	Так	Позит.	-	1 додатк. місяць ІФ за категорією, в якій хворий знаходився
			Негат.	-	Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився
	Більше 8 тижнів	Так	Позит.	ЛПП	Почати лікування за 2 кат. для хворих 1 і 3 кат. Хворих 2 кат. переглянути (можлива перереєстрація як РМР ТБ)
			Негат.	Рішення прий-має лікар[d]	Клінічне рішення на індивідуальній основі [c]
Більше 2-х місяців	Менш 2 тижнів	Ні	-	-	Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився
	2 - 8 тижнів	Так	Позит.	-	Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився
			Негат.	-	Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився
	Більше 8 тижнів	Так	Позит.	ЛПП	Почати лікування за 2 кат. для хворих 1 і 3 кат. Хворих 2 кат. переглянути (можлива перереєстрація як РМР ТБ)
			Негат.	Рішення прий-має лікар[d]	Клінічне рішення на індивідуальній основі [c]

[a] Хворий повинен отримати всі 60 доз ПТП в інтенсивній фазі лікування. Наприклад, хворий повинен продовжити курс лікування, протягом якого до перерви він приймав ліки 1 місяць (30 доз). Значить, після поновлення лікування він повинен прийняти ще 30 доз протягом 1 місяця ІФ, а потім перейти до підтримуючої фази лікування.

[b] Хворий, який повинен «почати знову» лікування, поновлює курс лікування з самого початку.

[c] Клінічне рішення на індивідуальній основі – перереєстрація, продовження лікування або відмова від подальшого лікування

[d] Перереєстрація залежить від вибраної лікувальної тактики.

Побічні ефекти від протитуберкульозних препаратів І ряду

Препарати	Побічні реакції		Методи реєстрації побічних ефектів	Методи корекції
	Часті	Рідкі		
H		Запаморочення, головний біль, ейфорія, порушення сну, парестезії, периферичні неврити, психози, серцебиття, порушення функції печінки, гепатит, алергічні реакції (еозинофілія, дерматит)	Огляд і опитування хворого, біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові, огляд невропатоло-га	При вираженій реакції відміна препарату або заміна на фтивазид або флуренізид. Призначення дезінтоксикаційної терапії, вітамінотерапії (перш за все вітаміну В6), гепатопротекторів, зменшення дози ізоніазиду, перехід на інтермітуючий прийом
R		Диспепсичні явища (біль в животі, нудота, блювота, втрата апетиту), гепатотоксичні реакції (у тому числі медикаментозна лихоманка), гостра ниркова недостатність, міалгії, артралгії, гематологічні порушення, анафілактичні реакції	Огляд і опитування хворого, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові	Припинити прийом у разі анафілактичного шоку, гострої ниркової недостатності. Тимчасово припинити прийом при гепатиті, гематологічних реакціях. Гепатотропна терапія при гепатотоксичних реакціях, гепатиті. Антигістамінна терапія при алергічних реакціях
Z	Диспепсичні явища (нудота, анорексія, блювота), почервоніння шкіри	Гепатит, артралгія, алергічні реакції (дерматит, еозинофілія)	Огляд і опитування хворого, біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові	При вираженій реакції відміна препарату. Призначення дезінтоксикаційної терапії, антигістамінних препаратів, гепатопротекторів. Зменшення дози піразинаміду, інтермітуючий прийом
E		Ретробульбарний неврит, погіршення гостроти зору, крововилив у сітківку, запаморочення, головний біль, парестезії, диспепсичні явища, утруднення виділення харкотиння, підвищення його в'язкості	Огляд і опитування хворого. Огляд окуліста, невропатолога	Припинити прийом, зменшити дозу, застосовувати інтермітуюче, призначити вітаміни групи В, відхаркуючі засоби, протеолітичні ферменти
S	Шум та дзвін у вухах, погіршення слуху	Нефротоксичність, хитка хода, запаморочення, ністагм, нерезистентність у позі Ромберга, підвищення артеріального тиску	Огляд і опитування хворого, аудіометричний контроль та контроль функції вестибулярного апарату, аналіз сечі	Відміна препарату (повна або тимчасова). Зменшення дози, інтермітуючий прийом. Призначення антигістамінних препаратів, вітамінотерапії (віт. В 1 та В 6), пантотенату кальцію, АТФ

Коментар робочої групи: Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed.

Симптомний підхід до побічних ефектів протитуберкульозних препаратів

Побічний ефект	Ліки, що викликають цю реакцію	Лікування
1	2	3
Легкий		***Продовжувати прийом ТБ препаратів, можна зменшувати дозу ПАСК, протіонаміду, циклосерину***
Анорексія, блювота, болі у животі	Z, R,H	Препарати приймаються з невеликою кількістю їжі чи перед сном. Симптоматичне лікування. При збереженні або підсиленні симптомів – віднести до тяжких та відправити

		пацієнта до вузького спеціаліста
Біль у суглобах	Z	Аспірин, не стероїдний протизапальний препарат, парацетамол
Периферична нейроропатія (відчуття оніміння у стопах, поколювання у руках та ногах)	H	Піридоксин (B6) 50-100 мг/день
Сонливість	H	Підбадьорювання хворих. Прийом препарату перед сном
Сеча червоного кольору	R	Це норма
Симптоми грипу (підвищення температури тіла, кволість, головний біль, біль у суглобах)	Переривчастий режим застосування рифампіцину	Перейти від переривчастої схеми до щоденного застосування рифампіцину
Тяжкий		***Відміна прийому препарату, що викликає побічну реакцію***
Свербіж, висипка на шкірі	S, H, R, Z	Припинити прийом ПТП
Втрата слуху	S	Припинити прийом стрептоміцину
Вестибулярні розлади (ністагм, невпевнена хода)	S	Припинити прийом стрептоміцину
Жовтяниця (інші причини виключено), гепатит	H, Z, R	Припинити прийом ПТП та перевірка рівня трансаміназ та білірубіну
Порушення свідомості (при наявній жовтяниці – підозра на гостру ниркову недостатність, викликану прийомом ПТП)	Більшість ПТП	Припинити прийом ПТП
Порушення зору (інші причини виключено)	E	Припинити прийом етамбутолу
Шок, пурпура, гостра ниркова недостатність	R	Припинити прийом рифампіцину
Зниження об’єму сечовиділення	S	Припинити прийом стрептоміцину

Ведення пацієнтів зі шкірними побічними реакціями

Якщо у пацієнта з’являється свербіж шкіри і для цього не існує іншої причини, спробуйте застосувати симптоматичне лікування антигістамінними препаратами та продовжуйте лікування. Однак якщо з’являється висипка на шкірі, необхідно припинити вживання ПТП. Після того, як зникнуть побічні реакції, ПТП поступово вводяться знову, починаючи з тих, які найменш вірогідно викликали таку реакцію (наприклад, ізоніазид). Розпочніть з невисокої дози і поступово збільшуйте протягом 3-х днів. Ця процедура повторюється з додаванням щоразу одного препарату.

Ведення гепатиту, викликаного прийомом протитуберкульозних препаратів

Якщо у пацієнта під час лікування розвивається гепатит, його причиною може бути як протитуберкульозне лікування, так і щось інше. Важливо виключити інші можливі причини до того, як буде встановлено, що це гепатит, викликаний ПТП. Прийом ПТП необхідно припинити до того часу, доки аналізи проб печінки не прийдуть до норми. Асимптоматична жовтяниця без наявності гепатиту скоріш всього викликана прийомом рифампіцину. Після того, як зникне гепатит, ПТП поступово вводяться знову, по одному кожного разу. Вибір альтернативних режимів ХТ залежить від того, який саме препарат став причиною гепатита. Якщо в результаті гепатиту з’являється клінічна жовтяниця, рекомендується не вживати піразинамід. Запропонований режим складається з інтенсивної фази - 2 місяці SHE щодня і 10 місяців підтримуючої фази HE (2 SHE/10 HE).

Якщо не можна застосовувати ізоніазид, потрібно розглянути можливість призначення 6-9 місячного курсу лікування зі застосуванням RZE.

Якщо необхідно виключити застосування піразинаміду до завершення хворим інтенсивної фази ХТ, загальна тривалість лікування HR може бути збільшена до 9 місяців.

Якщо не можна застосовувати ізоніазид та рифампіцин, потрібно призначити негепатотоксичну схему лікування – SE+ фторхінолон загальною тривалістю 18-24 місяці.

Поновлення лікування з додаванням по одному препарату є найбільш оптимальним підходом, зокрема при тяжкому перебігу гепатиту.

Якщо гепатит з жовтяницею має місце в інтенсивній фазі ХТ із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду і етамбутолу: після лікування гепатиту відновити курс лікування із застосуванням тих же препаратів За винятком піразинаміду, який слід замінити стрептоміцином до завершення 2-го місяця початкового курсу лікування, а потім перейти до прийому рифампіцину і ізоніазиду протягом 6 місяців у підтримуючий фазі ХТ.

Якщо гепатит з жовтяницею має місце у підтримуючій фазі ХТ: після лікування гепатиту відновити курс лікування із застосуванням ізоніазиду і рифампіцину до завершення 4 місяців підтримуючої фази ХТ.

Профілактика побічних реакцій на протитуберкульозні препарати

Можна запобігти виникненню деяких побічних ефектів, наприклад, периферичної невропатії, що виникає в результаті прийому ізоніазиду. Ця реакція може бути присутньою у вагітних жінок та у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у зловживаючих алкоголем, а також тих, хто погано харчується, хворих на діабет та хронічні ураження печінки. Ці пацієнти повинні одержати профілактичне лікування пірідоксином, 20-40 мг на день, разом з прийомом ПТП.

Коментар робочої групи**: доцільно вставити фрагмент із наступного документу:* ***British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011

Медикаментозні взаємодії

Переважна більшість взаємодій між ВААРТ та протитуберкульозною терапіями відбувається через індукцію чи інгібування метаболічних ферментів (ензимів) в печінці та кишечнику. Найбільш важлива ферментна система – це система цитохрому Р-450 (CYP450). Ізоформа CYP3A4 метаболізує багато лікарських препаратів, включаючи інгібітори протеаз (PIs) та ненуклеозидні інгібітори зворотньої трансферази (NNRTIs). Рифаміцини є потужними (сильнодіючими) індукторами CYP3A4 і відповідно має важливу клінічну взаємодію з інгібіторами протеаз та ненуклеозидними інгібіторами зворотної трансферази. Серед усіх препаратів Рифампіцин є найбільш потужним індуктором CYP3A4. Рифампентін є найменш потужним індуктором, а Рифабутін в набагато меншій мірі ніж Рифампіцин. В меншій ступені, Рифампіцин також індукує активність CYP2C19 та CYPD6. Рифампіцин також підвищує активність кишкового лікарського транспортеру Pg-протеїну (PgP), який сприяє абсорбції (всмоктуванню), розподілу та елімінації інгібіторів протеаз (PIs).

Ефект індукції ферментів займає як мінімум 2 тижня з моменту призначення Рифампіцину, становлячись максимальним та триває, як мінімум 2 тижні після відміни Рифампіцину. Якщо відбувається початок чи зміна АРТ, триваючий ефект індукції ферменту повинен бути взятий до уваги.

Рифабутін найменш потужний індуктор CYP3A4, ніж Рифампіцин. На противагу Рифампіцину, він також є субстратом фермента. Як наслідок будь-які інгібітори CYP3A4 будуть підвищувати концентрацію Рифабутину, проте вони не мають ніякого ефекту на метаболізм Рифампіцину. Більшість інгібіторів протеаз (PIs) є інгібіторами CYP3A4 і, при використанні рифабутину, сироваткова концентрація рифабутіну і його метаболітів може підвищитися, викликаючи токсичність.

Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTIs), головним чином, відомі як ті, що позбавленні достовірних клінічних взаємодій з Рифампіцином. Теоретично, для них не характерно суттєвих взаємодій з ПТП І ряду. Декілька даних досліджень, які доступні для нещодавно відкритих антиретровірусних препаратів. Інгібітор CCR5 маравірок, взаємодіє з Рифампіцином, як і інгібітори інтегрази ралтегравір та елвітегравір.

Складність медикаментозних взаємодій вимагає високої компетенції при використанні АРВ та протитуберкульозної терапії. Варто відмітити одну специфічну взамодію: метаболізм глюкокортикостероїдів прискорюється (такого як преднізолон) рифампіцином, що вимагає збільшення їх дози. Доза глюкокортикостероїдів має бути підвищена приблизно на 50% при використанні Рифампіцину і на 33% при використанні Рифабутіну.

Рифампіцин та ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (NNRTIs)

Рифампіцин та ефавіренц

Декілька досліджень показали зниження рівня ефавіренцу на 20 – 30 % при його застосуванні з рифампіцином. Існує недостатньо однозначних даних відносно адекватних доз ефавіренцу з рифампіцином, в значній мірі тому, що деякі результати клінічних досліджень є суперечливими. Жодне РКД не виявило корреляції з вагою пацієнта, фармакокінетикою та ефективністю лікування.

Ми вважаємо, що первинно важливо досягти адекватного рівня ефавіренцу для уникнення розвитку медикаментозної резистентності. Використання підвищеного рівня ефавіренцу має ризик розвитку побічних ефектів, особливо у яких є поліморфізм CYP2B6. Однак, моніторинг терапевтичної дози ефавіренцу дає можливість визначити осіб з підвищеним рівнем, що дозволить відкоригувати дози.

В одному обсерваційному когортному дослідженні досліджено масу тіла, фармакокінетику та ефективність лікування та запропоновано, що пацієнтам з масою тіла вище 60 кг доза ефавіренцу повинна бути підвищена з 600 мг/добу до 800 мг/добу. Інші дослідження також показали ефективність та безпечність дози ефавіренцу у 800 мг/добу.

На противагу цьому, інші дані базуються на використанні стандартної дози ефавіренцу. У деяких когортних дослідженнях (в яких, переважна більшість учасників мали низьку масу тіла), було призначено ефавіренц у дозі 600 мг в поєднанні з рифампіцином без експозиції нижчими дозами чи наражати на небезпеку ефективність лікування. В одному дослідженні, рівні ефавіренцу не залежали від маси тіла чи статі та не вплинули на результати лікування ВІЛ-інфекції навіть при тому, що половина когорти мала концентрацію препарату нижче очікуваного терапевтичного діапазону (1000 – 4000 мг/мл). Це, так як і інші дослідження, підтверджують велику мінливість рівнів ефавіренцу між пацієнтами.

В одному дослідженні чорношкірих південноафриканців, які отримували рифампіцин, не було відмічено різниці в середніх рівнях ефавіренцу між пацієнтами, які отримували ефавіренц в дозі 800 мг (n = 31), і тими, хто приймав ефавіренц в дозі 600 мг (n = 29). Такий висновок можливо є результатом високої частоти поліморфізма CYP4502B6, який виникає з частотою 20% серед негроїдної раси в порівнянні з 3% серед осіб з білим кольором шкіри. Частота поліморфізму CYP2B6 може також пояснити високі рівні токсичності в деяких дослідженнях.

Рекомендації:

- Пацієнти з масою тіла нижче 60 кг: використання ефавіренцу в дозі 600 мг/добу за один прийом.
- Пацієнти з масою тіла понад 60 кг: використання ефавіренцу в дозі 800 мг/добу за один прийом; виконуючи визначення рівня ефавіренцу в крові 1 раз на два тижні.

Необхідно ясно дати зрозуміти пацієнтам, що можливо їм знадобится додаткові 200 мг ефавіренцу в доповнення до Атріпли.

Рифампіцин та невірапін

Рифампіцин та невірапін широко використовуються у країнах з обмеженими ресурсами, тому що вони дешеві та легко/абсолютно доступні. Деякі дані показують, що рифампіцин знижує рівні невірапіну на 20 – 55% .

ВООЗ пропонує, що для невірапіну не потрібно ніякого «вступного періоду», якщо пацієнт вже отримує рифампіцин – але вони не дають рекомендацій щодо оцінки цієї стратегії.

Для подолання проблеми низького рівня невірапіну при застосуванні рифампіцину, одне дослідження застосовує 400 мг невірапіну як початкову дозу, підвищуючи до 600 мг.

Фармакокінетика була задовільна, але був високий рівень гіперчутливості до невірапіну у період підвищення його дози.

Два когортні дослідження показали високі рівні вірусної супресії ВІЛ стандартними дозами невірапіну та рифампіцину. Проте, в нещодавньому дослідженні 1283 пацієнтів, яким розпочинали ВААРТ на фоні рифампіцину, 209 осіб невірапіном та 1074 ефавіренцом, рівень вірусної невдачі був вищий з СШ 2,9 (ДІ 95%) в групі з невірапіном проти групи ефавіренцу або без протитуберкульозного лікування.

Ми рекомендуємо, що якщо існують альтернативи, рифампіцин не повинен бути в комбінації з невірапіном. Якщо немає альтернатив для використання рифампіцину з невірапіном, то повинні використовуватися звичайні дози і проведений терапевтичний лікарський моніторинг (TDM).

Рифампіцин та етравірин

Не має жодних даних та не проведено жодних досліджень. Існує думка що вони не повинні сумісно призначатися.

Рифампіцин та рилпівірин

Рифампіцин знижує до 90% рівень рилпівірину в плазмі крові, таким чином дані препарати не повинні призначатися сумісно.

Рифабутін та ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (NNRTIs)

Рифабутін та ефавіренц

Якщо рифабутін призначається сумісно з ефавіренцем, доза рифабутіну повинна бути підвищена до 450 мг/добу, через індукуючий ефект ефавіренцу, який знижує площу під кривою рифабутіну на 38% за даними одного невеликого дослідження.

Рифабутін та невірапін

Сумісне введення з невірапіном призводить до підвищення площі під кривою рифабутіну (17%) та максимальної концентрації (C_{max}) (28%) та без змін в мінімальній концентрації (C_{min}). Вплив на фармакокінетику невірапіну не суттєвий. Через високу міжсуб'єктну варіабельність, деякі пацієнти можуть бути в групі ризику по відношенню до розвитку токсичності рифабутіну. Вірогідно, рифабутін та невірапін може призначатися сумісно без регулювання доз кожного препарату, але необхідно більше доказів перед тим як ця стратегія може бути рекомендована.

Рифабутін та нові ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (NNRTIs)

Рифабутін може бути призначений з етравірином без корекції доз.

Рифабутін знижує рівень рилпівірину в плазмі крові на 50%, тому якщо обдва препарати призначаються, доза рилпівірину повинна бути подвоєна.

Рифампіцин та інгібітори протеаз (PIs)

Взагалі, інгібітори протеаз, як бустерні так і не бустерні, не повинні сумісно призначатися з рифампіцином, замість останнього повинен розглядатися рифабутін.

Небустерні інгібітори протеаз

Рифампіцин спричиняє зниження на 75 – 95% плазмового рівня інгібіторів протеаз окрім ритонавіру. Таке зниження призводить до втрати антивірусної активності режимів, які включають інгібітори протеаз, і як результат появу антиретровірусної резистентності.

Оскільки ритонавір сам є інгібітором CYP3A4, він може використовуватися в комбінації з рифампіцином, коли призначений в повній дозі – 600 мг двічі на добу. Однак, така висока доза ритонавіру погано переносится та рідко використовується.

Бустерні інгібітори протеаз

Більшість пацієнтів отримують інгібітори протеаз з низькими дозами ритонавіру (100 чи 200 мг/добу), користуючись їх самостійним ферментним-інгібуванням. Ритонавір підвищує концентрацію інших інгібіторів протеаз, дозволяючи застосовувати більш переносимі дози.

Саквинавір/ритонавір

Доза 400 мг двічі на день ритонавіру з 400 мг саквінавіром використовувалися з рифампіцином з допустимою фармакокінетикою інгібіторів протеаз. При дослідженні ВІЛ-позитивних пацієнтів, які отримували протитуберкульозну терапію із включенням рифампіцину та отримували саквінавір 1600 мг з ритонавіром 200 мг на добу, рівні саквінавіру були неадекватні.

Проведене вивчення фармакокінетики у здорових волонтерів, які отримували саквінавір/ритонавір та рифампіцин, показало тяжку гепатотоксичність. Підвищення рівнів трансаміназ спостерігалося більше, ніж в 20 раз вище норми.

Таким чином, саквінавір/ритонавір не рекомендується застосовувати з рифампіцином.

Лопінавір/ритонавір

Дані відносно взаємодії рифампіцину зі стандартними дозами лопінавіру/ритонавіру пропонують, що низькі дози ритонавіру не компенсують індукуючий ефект рифампіцину на метаболізм лопінавіру.

Розповсюджена стратегія у країнах, що розвиваються, для пацієнтів з невдачою застосування ненуклуозидних інгібіторів зворотньої транскриптази, у яких виник ТБ, - це призначити лопінавір/ритонавір з підвищеними дозами ритонавіру. Як тільки доза ритонаіру була підвищена до 400 мг/добу двічі на день, концентрація лопінавіру ставала адекватною у 9 із 10 пацієнтів, але спостерігалася висока частота підвищення трансаміназ, ліпідів та шлунково-кишкової токсичності.

Вивчення фармакокінетики на здорових волонтерах нагадувало вивчення саквинавіру та було рано обмежене через високу частоту трансаміназ.

Атазанавір/ритонавір

Нещодавно дані досліджень запропонували, що атазанавір з чи без посиленням ритонавіром мав неблагоприємну фармакокінетику при призначенні сумісно з рифампіцином, внаслідок зниження концентрації атазанавіру на > 80%.

Тіпранавір/ритонавір

Рифампіцин знижує концентрацію триптонавіру на 80%.

Дуранавір/ритонавір

Взаємодія між дуранавіром та рифампіцином ще не досліджена. Відповідно до інших інгібіторів протеаз, на теперішній час не рекомендується сумісно застосовувати рифампіцин з дуранавіром.

Рифабутін та інгібітори протеаз

Небустерні інгібітори протеаз

Використання рифабутіну при лікуванні ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів було обговорено вище. Рифабутін може бути призначений з небустерними інгібіторами протеаз за винятком саквінавіру, хоча вони рідко використовуються на практиці. Співвідношення між індукцією рифабутіну та інгібуванням інгібіторів протеаз на CYP3A4 говорить про те, що доза рифабутіну повинна бути знижена з 300 до 150 мг/добу для уникнення гепатотоксичності.

Бустерні інгібітори протеаз

Якщо інгібітори протеаз використовуються з низькими дозами бустерного ритона віру, доза рифабутіну повинна бути знижена до 150 мг тричі на тиждень. Ця рекомендація отримана при вивченні та моделюванні фармакокінетики. Не має даних про результати лікування як ВІЛ-інфекції, так і ТБ при застосуванні цієї стратегії. При цьому прихильність до лікування повинна ретельно контролюватися, так як доза рифабутину може стати неадекватною, якщо одночасно не приймаються бустерні інгібітори протеаз. Якщо можливо, повинні вимірюватися рівні інгібіторів протеаз. Були

повідомлення про розвиток резистентності при застосуванні рифабутину тричі на тиждень в дозі 150 мг з бустерними інгібіторами протеаз. У цих пацієнтів було неможливо виміряти рівень лікарської речовини, хоча можливо були інші причини для цього. Лікарі можуть розглянути можливість вимірювання рівня рифабутину та його активного метаболіту 25-0-дезацетилрифабутін, при умові що результати будуть отримані своєчасно.

Тяжкі взаємодії можуть виникнути, коли використовується «рятувальна терапія», така як призначення інтегрази, інгібіторів протеази та ненуклеозидних інгібіторів зворотньої транскриптази. Рифабутін більш безпечний, ніж рифампіцин, але декілька фактів змушують лікаря до відповідної модифікації дози. Терапевтичний лікарський моніторинг (TDM) є рекомендованим.

Рекомендації щодо рифаміцинів та бустерних інгібіторів протеаз

Ми не рекомендуємо застосовувати комбінації інгібіторів протеаз/ритонавіру з рифампіцином. Якщо можливо, ВААРТ слід скоригувати, щоб уникнути призначення інгібіторів протеаз. Якщо у ВААРТ є вкрай необхідним застосування інгібіторів протеаз, то повинен призначатись рифабутін замість рифампіцину.

Рифаміцини з інгібіторами інтегрази

Ралтегравір метаболізується ферментом UGT1A1 в процесах глюкоронідації. Рифампіцин є індуктором UGT1A1 і таким чином знижує рівень ралтегравіру приблизно на 60%. Оскільки антивірусна активність ралтегравіру проявляється при застосуванні ралтегравіру в дозі 200 мг двічі на добу і вона подібна до рекомендованої дози (400 мг двічі на добу), більш ранні рекомендації застосовували стандартні дози ралтегравіру в комбінації з рифампіцином. Існує принаймні одне повідомлення про невдачу ралтегравіру при застосуванні в такому режимі.

Подальше вивчення фармакокінетики показало, навіть при подвоєнні дози ралтегравіру до 800 мг двічі на добу, мінімальна концентрація (C_{trough}) ралтегравіру знаходиться на нижньому кінці діапазону мінімальної концентрації, що показали клінічні випробовування ралтегравіру без рифампіцину. З цього слідує, що для ралтегравіру більш важливий показник «площа під кривою» 24 години, ніж мінімальна концентрація препарату у дослідженні фармакокінетики та фармакодинаміки препарату, і таким чином доза 800 мг двічі на добу може бути адекватною.

Так як існує невеликий клінічний досвід комбінацій таких доз, таку комбінацію варто уникати при наявності альтернатив.

Елвітегравір метаболізується ферментом CYP3A4 і не повинен призначатися з рифампіцином.

Дослідження щодо застосування комбінацій з рифабутіном пропонують призначення стандартних доз ралтегравіру та рифабутіну.

Рифаміцини та антагоністи CCR5

Маравірок метаболізується CYP3A4 і рифампіцин знижує його рівень. Використання маравіроку з рифампіцином не рекомендується, особливо з іншим ферментним індуктором ефавіренцом. Якщо ж все таки вони призначаються, вони мають використовуватися з обережністю і доза маравіроку повинна бути подвоєна до 600 мг двічі на добу. Немає данних відносно взаємодій з рифабутіном, але припускають, що концентрація маравіроку буде адекватною і таким чином маравірок може використовуватися в стандартних дозах з рифабутіном.

Рифампіцин та енфувіртід

Не виявлено суттєвих взаємодій між рифаміцинами та енфувіртідом.

Ізоніазид

Фармакокінетика чи клінічна взаємодія між ізоніазидом та АРВ препаратами не були широко дослідженні. Дослідження in vitro показали, що ізоніазид є слабким інгібітором CYP3A4. При використанні ізоніазиду сумісно з рифампіцином (індуктором), інгібуючий ефект ізоніазиду нівелюється.

Режими, які позбавлені рифампіцину

Ко-інфекція ТБ/ВІЛ може лікуватися режимами, які виключають наявність рифампіцину, але вони малоефективні та супроводжуються високою частотою рецидивів. Вони мають бути розглянуті у пацієнтів з тяжкими токсичними реакціями від рифампіцину, де десенсибілізація та повторне введення останнього супроводжувалося невдачею, або у тих пацієнтів, МБТ яких має резистентність до рифампіцину. Існує огляд літератури щодо міжмедикаментозних взаємодій між протитуберкульозними режимами ХТ, які позбавлені рифампіцину, та АРВ препаратами.

Поєднання токсичних ефектів антиретровірусної та протитуберкульозної терапій

Побічні реакції широко розповсюджені серед пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ, особливо якщо вони паралельно знаходяться на ВААРТ.

Висип, лихоманка, гепатити - поширені побічні ефекти ПТП, особливо для рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду. Ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази та ко-тримоксазол викликають аналогічні побічні реакції. Сумісне призначення цих препаратів призводить до труднощів клінічного прийняття рішення щодо їх ведення, особливо якщо побічні реакції від ВААРТ чи протитуберкульозної терапії розвинулися одночасно. У дослідженні, проведеному у південно-східній Англії, було зафіксовано всього 167 епізодів побічних ефектів у 99 (54%) з 183 пацієнтів, для яких дані терапії були доступні. Побічні реакції призводили до припинення чи перерв як протитуберкульозної, так противірусної терапії у 63 (34%) пацієнтів з 183 пацієнтів. Як правило, побічні ефекти виникали в перші 2 місяці лікування і проявлялися периферичною нейропатією (38 пацієнтів; 21%), висипом (31 пацієнт; 17%), шлунково-кишковою непереносимістю (18 пацієнтів; 10%), гепатитами (11 пацієнтів; 6%) та неврологічними розладами (12 пацієнтів; 7%). Рифампіцин часто розглядався лікарями в якості причини виникнення ускладнень та розвитку побічних реакцій у 2/3 випадків.

При порівнянні з ВІЛ-негативними пацієнтами з ТБ, більш високий рівень серйозної токсичності (III/IV рівень) був виявлений у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але не виявлено різниці в групах щодо перерв в лікуванні ТБ.

Коментар робочої групи: Забезпечення антиретровірусної терапії хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (згідно з рекомендаціями ВООЗ)

WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders – WHO, 2012.

1. АРТ необхідно призначати всім хворим на ТБ, що живуть з ВІЛ, незалежно від числа клітин CD4 (*нагальна рекомендація, низька якість наукових даних*).

2. Протитуберкульозне лікування необхідно починати першим, а потім якомога швидше починати АРТ (протягом 8 перших тижнів лікування) (*нагальна рекомендація, середня якість наукових даних*). ВІЛ-інфіковані, хворі на ТБ, з вираженою імуносупресією (*наприклад при числі клітин CD4 менше 50/мм3)* повинні отримувати АРТ відразу протягом перших 2 тижнів після початку лікування ТБ.

3. Ефавіренц повинен використовуватися в якості пріоритетного ненуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази у пацієнтів, які розпочали АРТ в період лікування ТБ (*нагальна рекомендація, висока якість наукових даних).*

Коментар робочої групи: British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011

Гепатотоксичність

Гепатотоксичність найбільш розповсюджена та потенційно небезпечна побічна реакція. Вона визначається якщо:

- рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) чи аланінамінотрансферази (АЛТ) > 3 від верхньої межі норми при наявності симптомів, чи

- рівень АСТ чи АЛТ > 5 від верхньої межі норми при відсутності симптомів.

Інші випадки гепатитів, такі як поєднання медикаментозного та вірусних гепатитів, повинні бути досліджені.

Гепатотоксичність може бути спричинена багатьма лікарськими препаратами при лікуванні ТБ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, таких як наприклад азоли, макроліди, а також не вся гепатотоксичність завжди викликана протитуберкульозним лікуванням.

Гепатотоксичність викликана ізоніазидом у загальній популяції і зростає з віком, виникає в < 0,3% у пацієнтів молодших 35 років та в 2,3% у старших 50 років. Вона більш притаманна для осіб, які зловживають алкоголем, та при ко-інфікуванні вірусом гепатиту С, а також у осіб, які приймають рифампіцин. Висока частота побічних реакцій вимагає корекції терапії, що було відмічено у ВІЛ-позитивних пацієнтів, які вірогідно мали деякі чи всі фактори ризику, зазначені вище. Частота побічних реакцій була 26% в одній ВІЛ-інфікованій когорті в порівнянні з 3% в ВІЛ-неінфікованій групі, інші дослідження показали схожі результати.

Інше дослідження показало невелике зростання гепатотоксичності у ВІЛ-позитивних осіб з ТБ, хоча тільки 16,3% отримували АРТ , а також дане дослідження включало дітей.

Рекомендації щодо ведення гепатитів:

I. Негайно відмінити всі потенційно гепатотоксичні препарати, включаючи ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, АРВ препарати та ко-тримоксазол.

II. Обстежити пацієнта на маркери крові вірусних гепатитів А, В та С.

III. Виключити інші причини гепатотоксичності, включаючи алкоголь.

IV. Оскільки лікування гепатиту може потребувати довшого часу, поки випадок гепатиту буде ідентифікований, може бути необхідним лікування із застосуванням двох чи більше ПТП без суттєвого ризику гепатотоксичності, таких як етамбутол, стрептоміцин, амікацин/канаміцин, капреоміцин чи фторхінолони (N.B. Моксифлоксацин може спричиняти тяжку гепатотоксичність).

V. Частий моніторинг сироваткових рівнів АСТ (чи АЛТ), білірубіну та симптомів. Як тільки АСТ знизиться до рівня не більш як вдвічі вище норми та відбудеться значне покращення симптомів, препарати I ряду можуть бути відновлені, використовуючи режими поновлення терапії. Дані режими базуються на загальній практиці, і не були підтверджені в клінічних випробовуваннях. Нещодавні дослідження серед ВІЛ-негативних пацієнтів або пацієнтів, ВІЛ-статус яких невідомий, пропонують, що як тільки рівень АСТ/АЛТ досягне < 100 МО/л, відновлення режиму можливе у повних добових дозах – чи можливо застосовувати дану пропозицію щодо ВІЛ-інфікованих залишається не ясним.

VI. Якщо препарати не можуть бути поновлені чи початкова реакція становить загрозу для життя, повинні використовуватися альтернативні режими (дивись «Супутня патологія печінки»).

Супутня патологія печінки

Всі пацієнти повинні бути обстежені на активні вірусні гепатити В та С. Найбільш високий ризик щодо гепатотоксичності серед осіб з супутньою патологією печінки становить піразинамід, потім ізоніазид і тільки потім рифампіцин.

Ізоніазид та рифампіцин невід'ємні препарати в короткострокових режимах протитуберкульозної терапії та повинні використовуватися у всіх можливих випадках, навіть при наявності супутньої патології печінки.

У пацієнтів з вихідними підвищеними рівнями трансаміназ, поріг для встановлення гепатотоксичності має становити підвищення трансаміназ в 2 – 3 рази від верхньої межі норми.

При розвитку гепатотоксичності можуть бути використані інші режими, наприклад:

I. Уникнення піразинаміду та лікувати ізоніазидом та рифампіцином 9 місяців, приєднавши етамбутол в перші 8 тижнів чи доки буде отримана чутливість до ізоніазиду чи рифампіцину.

II. Уникнення ізоніазиду та лікувати рифампіцином, етамбутолом та піразинамідом 2 місяці, з послідуючим продовженням застосування рифампіцину та етамбутолу протягом 10 місяців.

III. Використання тільки одного потенційно гепатотоксичного препарату у пацієнтів із захворюваннями печінки в тяжкій стадії та лікування рифампіцином + етамбутолом 12 – 18 місяців, переважно з іншим препаратом, таким як фторхінолон в перші 2 місяці. Немає досліджень в підтримку цих рекомендацій.

У пацієнтів з супутніми захворюваннями печінки повинен здійснюватися ретельний клінічний та лабораторний контроль для розпізнавання медикаментозного ураження печінки. Цей контроль повинен включати визначення, як мінімум, кожні 2 тижні сироваткового рівня АСТ (чи АЛТ), визначення кількості тромбоцитів та протромбінового часу. Пацієнтам мають бути пояснені такі симптоми, як анорексія, нудота, блювання, біль у животі, жовтяниця, про виникнення яких вони мають обов'язково повідомити лікаря.

Шлунково-кишкові розлади

Епігастральний біль, нудота, блювання найбільш поширені, особливо в перші 2 – 3 тижні після початку протитуберкульозної терапії. Якщо у пацієнта немає даних за наявні захворювання печінки і якщо він не піддається симптоматичному лікуванню, наприклад поряд із застосуванням протиблювотних засобів, він можуть:

- приймати препараті під час їжі (за вийнятком доз рифампіцину ниже від 600 мг/добу); їжа затримує чи знижує всмоктування ізоніазиду та рифампіцину, але ефект зменшується з невеликим клінічним значенням;
- змінити час дозування;
- включити в режими препарати, які не мають обмежень щодо прийомів їжі, такі як рифабутін, етамбутол, піразинамід та фторхінолони.

Пацієнти повинні уникати розділення дози чи, якщо можливо,заміни на альтернативний препарат, хоча подвоєння дози, наприклад піразинаміду, може покращити переносимість.

Периферична нейропатія

Нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (NRTIs) диданозин (ddI) та d4T викликають периферичну нейропатію, а також виникає додаткова токсичність ізоніазиду, якщо він використовується з d4T. У пацієнтів, які вже отримують даний АРВ препарат, якщо можливо, повинна бути знайдена альтернатива ізоніазиду.

Всім пацієнтам, які отримують ізоніазид, повинен бути призначений ізоніазид в добовій дозі 10 мг. При виникненні периферичної нейропатії доза піридоксину має бути підвищена до 50 мг тричі на добу.

Рекомендації

d4T не повинен використовуватись як складова ВААРТ режиму, якщо відбувається одночасне призначення ізоніазиду. У пацієнтів при ВААРТ із країн з обмеженими ресурсами, де d4T широко використовується на початку терапії, повинно бути проведена заміна на альтернативний нуклеозид.

Висип

Висип, як правило, помірний або середнього ступеню тяжкості і виникає переважно в перші 2 місяці лікування. Його треба усувати подібним шляхом, як і усунення висипу у реакціях гіперчутливості від невірапіну. Висип середнього ступеню тяжкості без ураження слизових оболонок може лікуватись симптоматично. Більш розповсюджений та прогресуючий висип, який супроводжується системними симптомами, вимагає відміни всіх препаратів та після одуження обережного повторного введення препаратів відповідно до протоколу.

Одна зі складових проблеми – це те, що пацієнти можуть також нещодавно почати приймати ко-тримоксазол чи АРВ препарати і таким чином ідентифікувати препарат, який викликав висип, становить труднощі.

Абсорбція препаратів

У ВІЛ-інфікованих повідомлялося про мальабсорбцію всіх ПТП І ряду, а також етіонаміду та циклосерину. Також, всмоктування препаратів може знижуватися у пацієнтів з низьким рівнем CD4-клітин через ентеропатію, зумовлену ВІЛ та ВІЛ-асоційованими захворюваннями стравоходу. Субтерапевтична плазменна концентрація може призвести до невдачі лікування та розвитку резистентності. Хоча деякі дослідження показують нижчі рівні пікової концентрації рифампіцину та етамбутолу, рівно як і низьку «площу під кривою» в порівнянні з контролем, інші дослідження показують, що рифампіцин добре всмоктується у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, включаючи хворих на СНІД, чи у яких розвинулася діарея. Декілька досліджень демонструють корреляцію між невдачею лікування і низькою абсорбцією.

Терапевтичний лікарський моніторинг (TDM) протитуберкульозних препаратів

Декілька досліджень показують, що терапевтичний лікарський моніторинг (TDM) покращує ефективність лікування, тож використання його при ТБ було переглянуто. Однак, він може бути розглянутий у популяції пацієнтів, які:

- мають високий ризик мальабсорбції ПТП;
- мають неадекватну відповідь на ДОТ із застосуванням препаратів І ряду;
- лікуються з приводу МР ТБ;
- отримують нестандартні протитуберкульозні режими або отримують нестандартні дози;
- отримують бустерні інгібітори (PIs) протеаз в комбінації з рифабутіном із визначенням концентрацій препаратів тричі на тиждень.

Однією із проблем, пов’язаних з визначенням концентрацій ПТП, є те, що кінетика всмоктування є непередбачуваною. Ось чому складно зрозуміти, коли вимірювати пікову плазмову концентрацію, і вірогідно, найкраще перевіряти більш ніж один момент пост-дози, якщо це можливо. Якщо було виміряно рівень рифабутіну, необхідно також забезпечити вимірювання рівня 25-0-дезацетил рифабутіну, активного метаболіту рифабутіну.

Рішення щодо дозування може викликати труднощі, оскільки можуть виникати затримки в отриманні лікарями результатів.

Терапевтичний лікарський моніторинг (TDM) антиретровірусних препаратів

Терапевтичний лікарський моніторинг (TDM) може бути доречним для інгібіторів протеаз (PIs) та ненуклеозидних інгібіторів зворотньої транскриптази (NNRTIs), особливо коли режими комлексні, коли відсутня доступна інформація щодо фармакокінетики та коли виникає вірусологічна невдача.

Коли розпочинати ВААРТ

Оптимальний час для початку ВААРТ у ко-інфікованих ТБ/ВІЛ-інфекцією пацієнтів стає більш очевидним. Дані проспективних досліджень у країнах, що розвиваються, допомагають відповісти на це запитання. Надавши важливе значення цій області, ми намагалися забезбечити деяку прагматичну настанову.

Лікарі мають зважити ризик прогресування ВІЛ-інфекції проти небезпеки початку ВААРТ, яка включає токсичність, побічні ефекти, CIP, медикаментозну взаємодію. АРВ та протитуберкульозні препарати беруть участь у схожих ланках метаболізму та елімінації, та численні лікарські взаємодії можуть призвести до субтерапевтичних плазменних рівнів як одного, так і всіх препаратів. Поєднання токсичних профілів може призвести до перерв протитуберкульозної чи АРВ терапії з послідуючою мікробіологічною чи вірусологічною невдачею. Смертність в перші місяці

протитуберкульозного лікування може бути спричинена самим ТБ, в той час як більш пізня смертність у ко-інфікованих осіб характерна для прогресії ВІЛ-інфекції.

ВІЛ-інфіковані пацієнти з кількістю CD4-клітин > 350 кл/мл мають низький ризик прогресії ВІЛ чи смерті протягом наступних 6 місяців протитуберкульозного лікування, в залежності від віку та вірусного навантаження. Необхідно постійно здійснювати моніторинг кількості CD4 клітин у таких пацієнтів, і можна утриматися від АРВ терапії протягом короткострокового курсу протитуберкульозного лікування.

У Великобританії більшість пацієнтів з ТБ мають низький рівень CD4, як правило <100 кл/мл. У таких пацієнтів ВААРТ покращує виживаність, але вона може бути ускладнена СІР чи медикаментозною токсичністю. Дані досліджень вказують на те, що при рівні CD4<100 кл/мл існує ризик виникнення, у короткі строки, подальших СНІД-індиаторних захворювань, та високий ризик смертності. В таких випадках ВААРТ повинна бути розпочата, як тільки стане можливою. Деякі лікарі перед призначенням ВААРТ віддають перевагу почекати до 2-х тижнів після початку протитуберкульозного лікування, це дає можливість діагностувати та усунути будь-яку ранню токсичність та проблеми з прихильністю.

- Рандомізоване дослідження (SAPIT study) порівняло дві групи, які розпочали ВААРТ протягом протитуберкульозного лікування (одна група розпочала ВААРТ протягом 4 тижнів з моменту початку протитуберкульозного лікування; інша група - протягом 4 тижнів після завершення інтенсивної фази протитуберкульозного лікування) з контрольною групою, якій не призначали ВААРТ до завершення протитуберкульозного курсу ХТ. Дані показали, що затримка в призначенні ВААРТ до завершення курсу протитуберкульозного лікування асоціюється з достовірним зростанням смертності, навіть якщо рівень CD4 становив >200 кл/мл, але були зафіксовані декілька клінічних випадків. Ми не знаємо, чи шестеро пацієнтів із 86, які померли, мали ТБ та їх рівень CD4>200 кл/мл на момент смерті (в цьому SAPIT study).

- Наступні неопубліковані дослідження важливих даних показали, що пацієнти з рівнем CD4 <50 кл/мл, які розпочали ВААРТ протягом перших 4 тижнів від початку протитуберкульозної терапії, мали на 68% нижчий ризик подальшого розвитку СНІД-асоційованих клінічних станів та смертності в порівнянні з тими, у яких рівень CD4 був <50кл/мл і які не розпочали ВААРТ.

Нещодавнє дослідження із Камбоджі показало, що призначення ВААРТ в перші 2 тижні протитуберкульозного лікування демонструє нижчий ризик смертності, ніж у груп, яким призначення ВААРТ було відкладено на 8 тижнів. Рівень CD4 клітин у більшості цих пацієнтів становив < 100 кл/мл.

STRIDE Study також показало, що початок ВААРТ в перші 2 тижні протитуберкульозної терапії пов'язаний з нижчим ризиком смерті, ніж у групі, в якій призначення ВААРТ було відкладено на 8 – 12 тижнів. У цих пацієнтів був зареєстрований рівень CD4 < 50 кл/мл.

В цих дослідженнях недоліком раннього призначення був підвищений ризик розвитку СІР.

Доки ми матимемо дані подальших досліджень, ми вважаємо, що безпечніше та більш практично вважати рівень CD4<100 кл/мл як точку, нижче якої необхідно призначити ВААРТ в перші 2 тижні протитуберкульозної терапії.

Інші багаточисленні дані стверджують, що ранній початок ВААРТ, не залежно від кількості CD4, покращує довготривалий ефект лікування.

Деякі лікарі вважають, що призначення ВААРТ незалежно від кількості CD4, включаючи пацієнтів із рівнем CD4 >350 кл/мл, є доцільним для пацієнтів з активним ТБ. Хоча дослідження SAPIT дозволяє стверджувати, що призначення ВААРТ протягом курсу протитуберкульозного лікування є корисним навіть тим пацієнтам, у яких рівень CD4>350 кл/мл, всі пацієнти цієї групи мали рівень CD4 нижче даного порогу.

Дослідження ризиків та переваг раннього призначення ВААРТ проти відстроченого у пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозним менінгітом у країнах, що розвиваються, де 90% були особи чоловічої статі, більшість – споживачі наркотичних речовин, багато яких мали термінальну стадію

захворювання та діагноз був встановлений клінічно у 40% пацієнтів, показали відсутність різниці щодо смертності при ранньому призначенні ВААРТ. Хоча в значній мірі були підвищені випадки тяжких побічних реакцій у групі з раннім призначенням ВААРТ. Як це пояснити в клінічній практиці Великобританії залишається неясним.

Запропонований вибір часу для призначення ВААРТ у ко-інфікованих ВІЛ/ТБ

Візьміть до уваги, що дані з обмеженою доказовістю також були рекомендовані.

Рівень CD4 клітин (кл/мл)	**Коли розпочинати ВААРТ**
< 100	Якомога раніше
100 – 350	Якмога раніше, але можна почекати до проходження 2 місяців протитуберкульозного лікування, особливо коли наявні труднощі у вигляді взаємодії ліків, прихильності до лікування чи розвитку токсичності
> 350	На розсуд лікуючого лікаря

Синдром імунної реконституції (СІР)

Після початку протитуберкульозної терапії у деяких пацієнтів розвивається загострення симптомів, проявів чи рентгенологічна маніфестація ТБ. Це було добре описано у пацієнтів без ВІЛ-інфекції, але це відбувається набагато частіше у ВІЛ-позитивних пацієнтів. Даний феномен відомий як СІР, чи парадоксальна реакція.

Етіологія цих реакцій невідома, але вважають, що при ВІЛ-інфекції, це принаймні частково відбувається як наслідок ВААРТ-обумовленого відновлення імунітету, що призводить до нетипової імунної відповіді до загиблих чи тих, що гинуть, МБТ.

Визначення

СІР не має широко прийнятого визначення, хоча були зроблені інетернаціональні спроби. Визначення було розроблене для країн з обмеженими ресурсами і випадок потребує наявності трьох критеріїв. СІР характеризується погіршенням існуючих чи появою нових симптомів чи проявів хвороби, атиповою рентгенологічною картиною, що виникає після початку ВААРТ, і не є результатом невдачі лікування чи іншого хворобливого процесу. Ось чому цей діагноз є винятком. Він завжди визначається як транзиторний, але може тривати декілька місяців

Для СІР характерно:

- Очевидне прогресування ТБ;
- Може виникати в цій же локалізації або виникати в нових локалізаціях;
- Може виникати в будь-який час після початку протитуберкульозного лікування;
- Ассоційований з початком чи продовженням ВААРТ;
- Немає ознак рецидиву чи загострення (позитивний мазок харкотиння на КСБ не виключає діагнозу СІР);
- Відповідні дослідження виключили інше захворювання, викликані іншими патогенами;
- Була виключена гіперчутливість до ліків;
- Відповідь на глюкокортикостероїди не підтверджує діагноз СІР.

Епідеміологія СІР

В еру ВААРТ про СІР повідомлялося часто, він виникав у 36% (12 з 33) та 32% (6 з 19) пацієнтів у двох дослідженнях. У іншому дослідженні СІР не було виявлено достовірно частіше серед пацієнтів, які отримують ВААРТ (3 з 28 випадків – 11%) в порівнянні з пацієнтами без антиретровірусної терапії (3 з 44 випадків – 7%). Більшість реакцій виникали в перші 60 днів від початку ВААРТ, з медіаною 15 днів. Виникнення СІР не пов’язане з жодною складовою АРТ чи класом лікарських речовин. Більшість пацієнтів, у яких розвинувся СІР, мали пізні стадіїї ВІЛ-інфекції (в одному

дослідженні середня кількість CD4 клітин становила 35 кл/мл, а середнє значення вірусного навантаження становило > 500 000 вірусних копій (ВІЛ-1) РНК/мл). В нещодавньому випробовуванні CAMELIA ризик розвитку CIP був підвищений близько в чотири рази, якщо ВААРТ була розпачата в перші 2 тижні в порівнянні з відстроченням ВААРТ до 8 тижнів від початку протитуберкульозного лікування.

З обмеженими даними важко передбачити ризик розвитку CIP, але наступне має до цього відношення:

- Низький рівень CD4 клітин;
- Швидке відновлення числа CD4 клітин
- Швидке зниження рівня вірусного навантаження;
- Диссемінація туберкульозного процесу поза легені (може відноситися до високого навантаження організму мікобактеріями);
- Початок ВААРТ в перші 2 місяці протитуберкульозного лікування.

Клінічна характеристика CIP

CIP найчастіше супроводжується лихоманкою та виникненням чи збільшенням лімфаденопатій. Периферичні лімфатичні вузли, як правило, із запаленням, темно червоного кольору, і схильні до спонтанної перфорації. Також було описано виникнення чи прогресування ураження легень, плевральний чи перикардіальний випіт, асцит, абсцеси здухвинно-поперекових м'язів, нові або прогресуюючі туберкуломи ЦНС.

Ведення випадку CIP

Необхідно виключити невдачу лікування, гіперчутливість до препаратів та інші опортуністичні інфекції.

Глюкокортикостероїди (ГКС)

Лікування CIP може потребувати застосування ГКС у середніх та високих добових дозах іноді протягом тривалого періоду, для того щоб регулювати симптоми. Застосовувася преднізолон чи метилпреднізолон у дозах 1 – 1,5 мг/кг, з поступовою відміною протягом 1 – 2 тижнів. Пацієнти, які отримували рифампіцин протягом 2 і більше тижнів, будуть мати підвищений метаболізм ГКС, таким чином знижуючи ефективність ГКС на 33 – 50%. Пацієнтам може знадобитися призначення ГКС протягом продовженого періоду часу, а CIP може зазнати загострення, як тільки доза ГКС буде знижена, потребуючи більших доз. Лікарі повинні бути обізнані про побічні ефекти розладу обміну речовин та потенційний ризик тяжких інфекційних захворювань, наприклад цитомегаловірусний ретиніт при високих дозах ГКС.

В плацебо-контррольованому дослідженні порівняння ефектів ГКС з плацебо при CIP показали переваги стероїдів, але дані повинні бути з обережністю інтерпретовані, так як незалежна плацебо-група лікувалася з обізнанням щодо застосування преднізолону.

Інші методи лікування у ВІЛ-інфікованих

Періодична голкова аспірація вмісту лімфатичного вузла чи абсцесу призначається, якщо розвивається його набряк та/або запалення. Це може попередити спонтанну перфорацію, що може призводити до утворення нориць, які довго загоюються та рубцюються.

В інших методів лікування недостатньо доказів для рекомендацій щодо їхнього застосування. Нестероїдні протизапальні засоби, як правило, не приносять полегшення. Були докази на користь тимчасового призупинення АРТ, але це може викликати стрімке падіння кількості CD4. Підвищенна активність лейкотрієнів може ускладнювати перебіг CIP, і монтелукаст може бути призначений як альтернатива стероїдам, але може знадобитися довготривале його застосування.

Ефективність інших видів терапії, таких як призначення інтерлейкіну-2, гранулоцит-макрофагального колоніє-стимулюючого фактору та гідроксихлорквіну ще не виправдали себе. Є одне повідомлення про лікування CIP у ВІЛ-негативного пацієнта з використанням інфліксімаба.

8.1. Завершення лікування і подальше спостереження

8.1.1. Клінічний вступ

У Великобританії при призначенні рекомендованого режиму пацієнтам з повністю чутливими мікроорганізмами частота рецидивів низька (0-3%) як в умовах дослідження {69}, так і в умовах клінічної практики,{160} якщо забезпечено належне дотримання режиму лікування. За цих обставин важливо знати, чи є подальше диспансерне спостереження після завершення лікування економічно ефективним у виявленні рецидивів.

8.1.2. Методологічний вступ

Досліджень, в яких порівнювалася б виявлена частота рецидивів у хворих на ТБ, які раніше проходили лікування та за якими здійснювалося подальше диспансерне спостереження, і частота рецидивів у групі, яка не піддавалася наступному спостереженню, виявлено не було.

Проте, було п’ять досліджень серій випадків, в яких повідомлялася частка пацієнтів з рецидивом, які були виявлені під час подальшого профілактичного спостереження, та кількість пацієнтів, які самостійно звернулися до лікаря поза межами подальшого спостереження через появу симптомів або які були направлені їхнім лікарем загальної практики чи виявлені після госпіталізації з іншим початковим діагнозом. Два дослідження були проведені у Великобританії,{161},{162} два у США{163},{164} і одне в Індії.{165}

Багато з виявлених досліджень проводилися 20-30 років тому, до розробки сучасних схем лікування. У цих дослідженнях був зроблений загальний висновок про те, що подальше спостереження було непотрібним. Саме цим можна пояснити дефіцит, що спостерігався з того часу, у дослідженнях щодо подальшого спостереження хворих на ТБ, які раніше проходили лікування. Крім того, визначення рецидиву в різних дослідженнях було різним, і в усіх дослідженнях (крім одного, де це неясно{164}) розглядалися тільки пацієнти з ТБЛ.

8.1.3. Доказові твердження

Виявлення шляхом планового контролю

У п’яти дослідженнях серій випадків щодо пацієнтів, які раніше проходили лікування від ТБ та у яких був виявлений рецидив, відсоток випадків, виявлених при відвіданні лікувального закладу в рамках подальшого профілактичного спостереження, становив 27%,{165} 35%,{164} 40%,{163} 51%{161} та 58%{162} (в одному дослідженні{165} розглядалися тільки пацієнти, які завершили лікування). **(3)**

В одному дослідженні було розраховано, що профілактичний нагляд за 1000 пацієнтів, які завершили лікування, допоможе виявляти приблизно 6 випадків рецидиву за рік,{165} тоді як в іншому дослідженні{164} було визначено, що частка випадків рецидиву, виявлених при подальшому профілактичному спостереженні, становить 0,6%. **(3)**

Частота рецидивів

В одному з британських досліджень частота рецидивів через п’ять років після початку лікування становила 3,5%.{162} В іншому дослідженні у 4% пацієнтів з активним ТБ, внесених до реєстру хворих на ТБ, через 7,5 років було діагностовано реактивацію захворювання,{163} а у дослідженні, проведеному в Індії, автори розрахували, що сукупна частота рецидивів у пацієнтів, які завершили лікування, через п’ять років становила 11,6%.{165} **(3)**

Фактори ризику рецидиву

З пацієнтів, у яких у британському дослідженні було виявлено рецидив, 82% достроково виписалися з лікарні та/або самостійно припинили лікування.{162} В іншому дослідженні 75% пацієнтів, у яких протягом 7,5 років стався рецидив, проходили лікування за комбінованим режимом, який вони

самостійно перервали або припинили, а ще 14% не проходили взагалі ніякого лікування чи приймали лише стрептоміцин.{163} В індійському дослідженні{165} було встановлено, що головною причиною продовження лікування був нерегулярний прийом препаратів під час лікування. Пацієнти, які завершили курс лікування менш ніж за 24 місяці, мали загальну частоту рецидивів 4,09% за п'ять років; у тих, хто лікувався від 24 до 30 місяців, сукупна частота рецидивів дорівнювала 10,85% ($p<0,05$). (**3**)

У групі пацієнтів з позитивним мазком мокротиння, в яких стався рецидив захворювання, у 57% тривалість лікування була неналежною (менше 18 місяців), а у 23% тривалість була належною, але лікування було нерегулярним.{161} Ще в одному дослідженні 61% пацієнтів, у яких стався рецидив, не лікувалися протягом рекомендованого періоду - 18 місяців.{162} У групі пацієнтів, у яких був виявлений рецидив під час подальшого профілактичного спостереження, у 49% тривалість лікування була неналежною (менше року) при ефективному режимі лікування або переривання лікування було достатньо серйозним для того, щоб унеможливити безперервне лікування протягом принаймні одного року.{164} З цих пацієнтів у 94% були виявлені «ускладнюючі фактори», які включали неналежне лікування, алкоголізм або погане співробітництво. (**3**)

В одному дослідженні{162} частота рецидивів у чоловіків була майже вдвічі вищою, ніж у жінок; вона також була вищою у пацієнтів віком старше 45 років. Частота рецидивів, як здалося, не була пов'язана із ступенем захворювання. Ще в одному дослідженні пацієнтів, які завершили лікування, сукупна частота рецидивів за п'ять років не відрізнялася значно у чоловіків і жінок або за віком чи ступенем первинного захворювання, початковим станом порожнин або наявністю медикаментозно-резистентних бактерій.{165} (**3**)

Середній час між останнім позитивним мазком мокротиння та рецидивом у пацієнтів, які проходили лікування після 1955 року (коли була застосована належна терапія), становив 7,5±4,88 років.{161} (**3**)

8.1.4. Від доказів до рекомендацій

Після завершення лікування всі пацієнти повинні отримати інформацію за принципом «поінформуй та порадь». Потім вони повинні поінформувати інших медичних працівників, які можуть у майбутньому надавати їм допомогу або організовувати її, про своє захворювання або наявність латентного ТБ.

Подальший профілактичний контроль вважався необхідним при МР ТБ, і його варто розглядати при ТБ, резистентному до ізоніазіду, тому що ці пацієнти проходили нестандартне лікування з потенційно вищою частотою рецидивів.

На думку ГРН, регулярні відвідання медичного закладу для спостереження не є необхідними. Пацієнтам слід радити уважно слідкувати за симптомами та в разі їх виникнення негайно звертатися до туберкульозної служби.

8.1.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р59 Подальше регулярне відвідання медичного закладу після завершення лікування не потрібне. D

Р60 Пацієнтам слід указувати на необхідність контролю симптомів рецидиву ТБ та інформувати їх, що вони повинні, як можна швидше, зв'язатися з туберкульозною службою через заклад первинної медичної допомоги або туберкульозну клініку. Куратори повинні забезпечити, щоб пацієнти з підвищеним ризиком рецидиву були особливо добре обізнані щодо симптомів. D(GPP)

Р61 Пацієнти, в яких був хіміорезистентний ТБ, мають розглядатися на предмет подальшого спостереження протягом 12 місяців після завершення лікування. Пацієнти, в яких був МР ТБ, мають розглядатися на предмет продовження спостереження. D(GPP)

Перехресні посилання:

Приклади інформації «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н

***Коментар робочої групи**: В Україні передбачено моніторинг спостереження після встановлення вилікування від ТБ та контактних з хворим на ТБ.*

1. Особи із залишковими змінами після вилікування ТБ (ЗЗТБ) різної локалізації

Термін диспансерного спостереження 3 роки. Для дітей з великими залишковими змінами - до 18 років.

Залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу легень: *фіброзні, фіброзно-вогнищеві, бульозно-дистрофічні, сановані порожнини, кальцинати в легенях і лімфатичних вузлах, плевропневмосклероз, цироз, наслідки хірургічного втручання (з зазначенням виду та дати операції) тощо.*

Залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу позалегеневої локалізації: *рубцеві зміни в різних органах та їх наслідки, звапнення, наслідки хірургічного втручання (з зазначенням виду та дати операції).*

2. Особи, які мають контакти з хворими на ТБ, що виділяють МБТ, а також із хворими на ТБ тваринами

Осіб цієї категорії слід спостерігати протягом усього часу контакту з бактеріовиділювачами чи з хворими на ТБ сільськогосподарськими тваринами. Після припинення контакту (смерті чи вибуття хворого, що виділяє МБТ) спостереження продовжують протягом 1 року.

Графік моніторингу

Категорія	Обсяг та частота обстеження
Особи із ЗЗТБ різної локалізації	1-й рік: рентгенографія не менше 1 разу в 6 місяців, наступні роки – не менше 1 разу в 12 місяців
Особи, які мають контакти з хворими на ТБ, що виділяють МБТ, а також із хворими на ТБ тваринами.	Рентгенографія не менше 1 разу в 6 місяців

Коментар робочої групи*: доцільно вставити фрагмент із наступного документу:*

British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011

Протирецидивне лікування

Дослідження в регіонах з високим рівнем захворювання на ТБ показало, що профілактика Ізоніазидом після завершення лікування дозволяє досягти зниження частоти захворювання на ТБ за короткий час. Така стратегія може дійсно попередити реінфекцію, яка є більш розповсюдженою, чим дійсна реактивація ТБ в цих регіонах. Для максимальної переваги Ізоніазид потрібно було б приймати більш тривалий час, або щонайменше до підвищення кількості CD4 при АРТ. Дані щодо підтвердження такого підходу відсутні. Очевидно, що ризик рецидивів нижчий у пацієнтів, які знаходяться на АРТ, що пов’язано як з підвищенням кількості CD4, так і досягненням невизначеного вірусного навантаження.

8.2. Покращення дотримання режиму лікування: лікування під безпосереднім наглядом

8.2.1. Клінічний вступ

Хворі на ТБ можуть проходити лікування або без нагляду (прийом препаратів без контролю лікаря), або під безпосереднім наглядом з боку медичного працівника чи іншої особи, наприклад члена сім’ї, коли здійснюється спостереження за тим, як пацієнт ковтає препарат. Друга методика відома як «лікування під безпосереднім наглядом» (ДОТ). Переривчасті режимі дозування (коли препарати приймаються не щоденно) підходять для ДОТ, тому що частота нагляду за прийомом препаратів менша. Проте, моніторинг ДОТ є тільки частиною стратегії ВООЗ щодо ДОТ,{166} яка складається з п’яти елементів. Це:

1. Прийом препаратів під наглядом.
2. Доступність препаратів, у тому числі резервних.

3. Засоби для проведення досліджень мокротиння з контролем якості.
4. Системи відстеження пацієнтів.
5. Політична прихильність на урядовому рівні.

ВООЗ підтримує загальне застосування ДОТ як компонента своєї загальної стратегії, мета якої – підвищити показники завершення лікування до 85%, що, особливо для ТБЛ з позитивним мазком, є рівнем, вище котрого, як показує моделювання, кількість випадків починає зменшуватися. Разом з тим, у США та Великобританії повідомлялося про показники завершення лікування понад 90%, досягнуті переважно завдяки терапії з самостійним прийомом препаратів і лише вибірково – не в загальному масштабі – завдяки ДОТ.{160},{167}

Скептики, які охрестили ДОТ «ковтанням пігулок під наглядом»,{168} кажуть, що успіх програм ДОТ є результатом значних і фінансових інвестицій у протитуберкульозні програми, які представляє стратегія ДОТ, а не самого елемента ДОТ.{169}

ДОТ широко застосовується у Великобританії, як рекомендовано у настановах BTS 1998 р.{68}, для пацієнтів, які навряд чи дотримуватимуться режиму лікування, пацієнтів із серйозними психічними розладами, пацієнтів з медикаментозною мультирезистентністю та пацієнтів, які в анамнезі мають факт недотримання режиму лікування ПТП (у минулому або під час моніторингу лікування). Для пацієнтів без медикаментозної мультирезистентності був рекомендований режим прийому препаратів тричі на тиждень.

8.2.2. Існуюча практика

Аналіз даних свідчить, що ДОТ використовували у 79% у Лондоні та у 80% на решті території. Деякі з інших респондентів заявили, що ДОТ не потрібна. Очевидних відмінностей у наданні ДОТ по повідомленнях, персоналу чи спеціалістах не спостерігалося, як не було й залежності між кількістю пацієнтів, які проходили ДОТ, і кількістю повідомлень, персоналу або спеціалістів. Можна припустити, що ці відмінності у практиці обумовлені різними клінічними звичками. Враховуючи вартість ДОТ, здається своєчасним заохочувати узгоджений та доказовий підхід до її надання.

8.2.3. Методологічний вступ

Були визначені три систематичні огляди{170-172} та ще чотири РКД,{173-176} в яких порівнювалося ДОТ і лікування з самостійним прийомом препаратів. Два систематичні огляди{171},{177} і одне РКД {175} були виключені через методологічні обмеження. Включені були такі дослідження, як систематичний огляд за Кокранівською базою даних шести РКД (чотирьох досліджень пацієнтів, які лікувалися від активного ТБ, проведених у Таїланді,{178} Пакистані{179} та ПАР,{180},{181} та двох американських досліджень осіб, які проходили профілактичне лікування від латентного ТБ{182},{183}) плюс американське дослідження бездомних пацієнтів{176} і дослідження нелегальних іммігрантів в Італії{174} (обидва – щодо профілактики латентного ТБ) та дослідження пацієнтів з активним ТБ в Австралії.{173}

Численні елементи програми ДОТ можуть впливати на показники вилікування і завершення лікування, тому важко виділити внесок спостереження за пацієнтом, який приймає ПТП. Наприклад, відносини пацієнта з особою, яка здійснює контроль ХТ, або відстань від дому пацієнта до клініки є невід'ємними складовими програми ДОТ, які можуть вплинути на підсумки. Це означає також, що через кількість елементів, які можуть відрізнятися у програмі ДОТ, і культурні відмінності між групами населення важко узагальнити та поширити результати з однієї ситуації на іншу. Спосіб, у який можливо запропонувати послуги ДОТ, залежатиме від того, як організовані системи охорони здоров'я, і від доступних ресурсів. Послуги ДОТ можуть відрізнятися за наступними характеристиками:

- ДОТ у лікарні або клініці чи ДОТ удома;
- особи, які здійснюють контроль ХТ, можуть бути непрофесіоналами (представниками громади або членами сім'ї, які пройшли або не пройшли підготовку чи консультування з питань ДОТ) або медичними працівниками (лікарями, медсестрами або патронажними працівниками);

- ДОТ може проводитися протягом усього терміну лікування або лише впродовж його частини;
- ДОТ може вводитися з іншими елементами (менш безпосередніми), що можуть впливати на результати, як, наприклад, ентузіазм персоналу, освіта, стимули (їжа, напої, талони на проїзд у транспорті тощо), консультування або психосоціальна підтримка.

Жодне з виявлених досліджень не було проведено у Великобританії.

Щодо того, хто саме повинен спостерігати за ДОТ, було знайдено шість РКД, де порівнювалися різні категорії осіб, які здійснюють контроль ХТ. Ці дослідження були проведені у Таїланді{184},{185} Пакистані,{179} США,{176} Свазіленді{186} та ПАР.{181}

У цих дослідженнях використовувався цілий ряд різних типів осіб, які здійснюють контроль ХТ, причому порівнянність між дослідженнями не обов'язково мала місце. Це:

- волонтер-член громади, вибраний сільським головою, який був опитаний та підготовлений медичним працівником, у порівнянні з медичним працівником найближчого лікувального закладу;{185}
- підготовлений опікун (член сім'ї) або колишній хворий на ТБ у порівнянні з медичним працівником лікувального закладу; {184}
- медичний працівник лікувального закладу, де пацієнт задовольнив критерії доступу до цього закладу, у порівнянні з наглядом з боку члена сім'ї, який пройшов підготовку щодо цієї ролі;{179}
- непрофесійний медичний працівник у себе вдома у порівнянні з медсестрою в клініці;{181}
- підготовлений член сім'ї у порівнянні з громадським медичним працівником;{186}
- медичний працівник, який спостерігає за бездомними пацієнтами на об'єкті проведення дослідження з оплатою 5 доларів, у порівнянні зі спостереженням з боку підготовленого, оплачуваного медичного консультанта з числа бездомних.{176}

У проведеному в США дослідженні{176} фінансовий стимул для медичного працівника означав, що внесок спостерігача в отриманий результат не ясний.

Ураховувалися також такі фактори, як тривалість спостереження (наприклад, у дослідженнях щодо Танзанії{184},{185}, воно здійснювалося тільки протягом перших двох місяців), різноманітність мотивації та рівень підготовки осіб, які здійснюють контроль ХТ, зручність об'єкту для спостереження. Жодне з цих досліджень не проводилося у Великобританії.

Що стосується термінології у цій сфері, то останніми роками використовувати термін «виконання» щодо режиму лікування не рекомендується через асоціації з залежністю пацієнта. Замість нього використовується термін «дотримання», який описує вибір пацієнта щодо того, завершувати лікування чи ні. Останнім часом рекомендується термін «узгодженість» для відображення «активного обміну інформацією, переговорів і духу співробітництва».{187}

8.2.4. Доказові твердження

Ефективність ДОТ

У систематичному огляді за Кокранівською базою даних{172} було встановлено, що пацієнти, яким було призначено ДОТ, і пацієнти, які самостійно приймали препарати, мали схожі результати за такими показниками, як «вилікування» і «вилікування плюс завершення лікування»; це було виявлено на основі мета-аналізу чотирьох РКД пацієнтів з ТБ.{178–181} Що стосується груп населення, для яких ДОТ може бути результативним методом, то тільки одне з цих РКД (серед хворих на ТБ з позитивним мазком старше 15 років без попереднього лікування ТБ {178}) показало значну перевагу ДОТ (з точки зору як вилікування (ВР 1,13, ДІ 95%, 1,04-1,24), так і вилікування плюс завершення лікування (ВР 1,11, ДІ 95%, 1,03-1,18) порівняно з режимом із самостійним прийомом препаратів. Проте, у цьому дослідженні учасникам дозволялося вибирати спостерігача та передбачалися відвідання пацієнтів на дому медичними працівниками кожні два тижні. (**1++**)

У РКД серед бездомних пацієнтів у США{176} щодо профілактики латентного ТБ не було виявлено значних відмінностей у завершенні лікування між методикою проведення ДОТ у присутності медичного працівника і самостійним прийомом препаратів. Показник завершення лікування у випадку з матеріальним стимулюванням (де ДОТ проводив підготовлений науковий асистент, а пацієнтам за кожне відвідання надавався матеріальний стимул) був значно кращим, ніж при звичайній методиці (p=0,04). Окремим фактором прогнозування завершення лікування було місце проживання на момент початку дослідження – готель чи інше постійне житло або ж вулиця чи притулок (ВР 2,33, ДІ 95%, 1,00-5,47). (**1++**)

Серед нелегальних іммігрантів в Італії, які проходили профілактику латентного ТБ{174}, у тих, хто проходив контрольоване лікування (під безпосереднім спостереженням у клініці), вірогідність завершення лікування була значно вище, ніж у тих, хто лікувався за неконтрольованим режимом (p=0,006, логарифмічний ранговий критерій). Показник завершення лікування у контрольованій групі становив 7,3%, а у неконтрольованій – 26%. (**1++**)

В австралійському РКД{173}, де програма ДОТ у сім'ї для пацієнтів з активним ТБ порівнювалася із стандартною контрольованою терапією без спостереження, не було виявлено значної різниці щодо завершення лікування або недотримання режиму лікування. (**1+**)

Спостерігачі для ДОТ

Жодна з трьох стратегій, перевірених на пацієнтах з активним ТБ у Пакистані{179} (самостійний контроль, ДОТ під спостереженням медичного працівника і ДОТ під спостереженням члена сім'ї), не продемонструвала перевагу над іншими стратегіями за показником «вилікування» або комбінованим показником «вилікування і завершення лікування». (**1++**)

У бездомних пацієнтів у США{176}, які проходили профілактику латентного ТБ, показник завершення лікування у випадку зі спостереженням з боку медичного працівника, який проводив матеріальне стимулювання, був значно вищим, ніж у випадку без матеріального стимулювання (44% проти 19%, p=0,01). (**1++**)

У пацієнтів, які лікувалися від активного ТБ у Танзанії,{185} між лікуванням під безпосереднім спостереженням у медичному закладі та лікуванням під безпосереднім спостереженням за місцем проживання не було виявлено значних відмінностей у швидкості біологічної конверсії через два місяці або у вилікуванні через сім місяців. (**1+**)

Показник вилікування і показник успішності лікування (вилікування і завершення лікування) пацієнтів із позитивним мазком мокротиння у Танзанії{184} не відрізнялися значно між групою, яка проходила ДОТ за місцем проживання (під контролем члена сім'ї або колишнього хворого на ТБ), та групою, яка проходила ДОТ у лікувальному закладі. (**1+**)

У нових пацієнтів із позитивним мазком мокротиння у Свазіленді{186} не спостерігалося значної різниці у показнику вилікування або показнику вилікування та завершення лікування між групою, яка проходила ДОТ під контролем громадських медичних працівників, і групою, яка проходила ДОТ під контролем членів сім'ї. (**1+**)

Результати лікування (вилікування у поєднанні з завершенням лікування) південноафриканських пацієнтів{181} з активним ТБ не значно відрізнялися у двох групах – групі, що лікувалася під наглядом волонтера, та групі, що проходила ДОТ у клінічних умовах. (**1+**)

8.2.5. Від доказів до рекомендацій

Узагальнене застосування ДОТ виявилося ефективним тільки в одному дослідженні,{178} де учасникам дозволялося вибирати спостерігача та передбачалися відвідання вдома медичними працівниками кожні два тижні. Одне дослідження, проведене у США серед бездомних чоловіків (які живуть на вулиці або у притулках), показало, що для вуличних бездомних чоловіків матеріальні стимули з особистою підтримкою та/або більш надійним житлом асоціюються з більш високими показниками завершення лікування ЛТІ при проведенні його у формі ДОТ. Дослідження в Австралії та Італії продемонстрували кращі результати у тих, хто проходив ДОТ. У Великобританії доказової бази високого рівня щодо цього немає.

Заходи, передбачені у ДОТ, включають не тільки контрольований прийом препаратів, а й посилені контакт і підтримку. Ураховуючи ресурси, потрібні для ДОТ, і приховані витрати на супровід, ГРН вирішила не рекомендувати ДОТ для лікування загальної групи хворих на ТБ. Покращення дотримання як при ДОТ, так і при стандартному лікуванні можна досягти за допомогою частіших контактів з медичними працівниками.

Змішування між видами лікування в будь-якому дослідженні щодо ДОТ, можливо, спричинило недооцінку ефективності. Для того, щоб забезпечити надання ДОТ, змінюють інфраструктуру та культуру туберкульозних служб (зокрема, акцент ставиться на забезпеченні завершення лікування). Ці зміни, можливо, також вплинули на ту частину досліджень, яка стосується контрольованого лікування. Жодного дослідження з використанням будь-якої схеми усунення цього ефекту ще не проведено.

Існують також питання щодо результатів, які обов'язково використовуються в цих дослідженнях. До цього часу у дослідженнях використовуються такі результати, як завершення лікування та/або конверсія мікроскопії, але ДОТ спрямовано на запобігання таких результатів, як вироблення медикаментозної резистентності та рецидив захворювання. У проведених дослідженнях немає ані необхідного довгострокового наступного спостереження, ані спроможності для безпосереднього розгляду цих результатів.

Призначена модель ДОТ також не є оптимальною в більшості РКД, наприклад, якщо пацієнти іноді повинні їхати на велику відстань для проходження лікування замість того, щоб проходити ДОТ у найбільш зручному місці. Проте, в єдиному дослідженні, де пацієнтам було дозволено вибирати місце проведення ДОТ, був виявлений позитивний ефект. Це питання застосовності досліджень, проведених у країнах, що розвиваються.

ГРН не змогла дійти одностайної думки щодо вироблення рекомендації про обмеження використання ДОТ, але погодилася, що ДОТ не є корисним у Великобританії як універсальний режим лікування ТБ, і, отже, виступила за те, щоб рекомендувати групи, для яких ДОТ може бути корисним і для яких це лікування слід розглядати в індивідуальному порядку.

ГРН вирішила, що доказова база достатня для того, щоб рекомендувати ДОТ для лікування бездомних людей, які живуть на вулиці або у притулках. ГРН не змогла дати рекомендацію про стандартне використання ДОТ для лікування людей, в анамнезі яких є алкоголізм, наркоманія або психічне захворювання.

Одне з розглянутих досліджень{176} демонструє певний вплив стабільного житла на дотримання режиму лікування. Ураховуючи це та багатопланову підтримку, передбачену програмами ДОТ, ГРН вважає вирішальним для успішної реалізації ДОТ урахування з самого початку лікування психосоціальних факторів та прагматичне проведення ДОТ з орієнтацією на потреби пацієнта.

8.2.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р62 Використання ДОТ зазвичай не є необхідним у веденні більшості випадків активного ТБ. Для всіх пацієнтів слід проводити оцінку ризиків щодо дотримання режиму лікування, і застосування ДОТ слід розглядати для пацієнтів, які мають в оцінці ризиків негативні фактори, зокрема:

- для бездомних людей з активним ТБ, які живуть на вулиці або у притулках; B
- для пацієнтів з імовірним поганим дотриманням режиму лікування, зокрема тих, у кого в анамнезі є факти недотримання режиму лікування. D(GPP)

Р63 Клініцисти, які планують пропонувати курс ДОТ, мають розглядати способи пом'якшення фінансових і психосоціальних факторів, які можуть погіршити дотримання режиму лікування, зокрема щодо стабільного житла, витрат на препарати та транспорт. Умови лікування, роботу спостерігача і періодичність лікування слід організувати так, щоб лікування було якомога зручнішим для хворого на ТБ. Хворий на ТБ та призначений йому куратор повинні брати участь у прийнятті рішення з цього питання. Крім того, ДОТ слід підтримувати частими контактами з куратором (див. п. 8.3). D(GPP)

Коментар робочої групи**: доцільно вставити фрагмент із наступного документу: **British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011

ДОТ

Не було проведено жодного РКД чи систематичного огляду, що досліджував ДОТ у ко-інфікованих ВІЛ/ТБ. Але користь ДОТ як «золотого стандарту» ВООЗ та Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC) для лікування ВІЛ-опосередкованого ТБ очевидна, особливо коли використовуються інтермітуючі дози. Вона рекомендована NICE для тих, у кого існує низька прихильність, включаючи осіб без постійного місця проживання.

Щоб допомогти попередити виникнення резистентності, повинні використовуватися, наскільки це можливо, комбіновані препарати (наприклад Рифатер, який включає рифампіцин, ізоніазид та піразинамід).

Також застосування ДОТ рекомендовано усім пацієнтам з МР ТБ.

Сконцентрована на пацієнтові увага має бути ядром мультидисциплінарного менеджменту, і має завжди включати стратегію прихильності лікування. Він може включати ДОТ/контрольоване лікування ВААРТ. Однак, немає опублікованих даних про користь та ефективність комбінації ВААРТ/ТБ ДОТ у лікуванні ко-інфікованих ТБ/ВІЛ.

ДОТ вимагає, щоб був контроль проковтування пацієнтом кожної дози ПТП. Будь-яка лікувальна тактика має бути індивідуалізована задля включення заходів щодо покращенню прихильності.

Це може включати соціальну підтримку, лікувальні стимули, допомогу по дому, направлення на лікування залежності від вживання психоактивних речовин, координацію протитуберкульозних програм з іншими партнерами. Існує багато пацієнтів, які отримують одночасно протитуберкульозну та АРВ терапії. Максимальна модель прихильності – це модель сконцентрована на пацієнта із залученням родини, друзів та іншої соціальної підтримки такої як соціальні робітники для забезпечення прихильності, і потребує бальш ретельного вивчення.

8.3. Покращення дотримання режиму лікування: нефармакологічні стратегії

8.3.1. Клінічний вступ

Що стосується термінології у цій сфері, то останніми роками використовувати термін «виконання» щодо режиму лікування не рекомендується через асоціації з залежністю пацієнта. Замість нього використовується термін «дотримання», який описує вибір пацієнта щодо того, завершувати лікування чи ні. Останнім часом рекомендується термін «узгодженість» для відображення «активного обміну інформацією, переговорів і духу співробітництва».{187}

Узгодженість щодо лікування ТБ визнається проблематичним питанням вже багато років.{188} Проблеми можуть виникати як з дотриманням лікарями режимів лікування, так і з дотриманням пацієнтами цих узгоджених режимів.{189},{190} Дотримання режиму лікування – єдиний найважливіший визначальний чинник результату лікування і неналежне дотримання сильно асоціюється з невдачею лікування і рецидивом.{72} Тому стратегії покращення дотримання режиму лікування дуже важливі для тих пацієнтів, які самостійно приймають препарати. Отже, будь-який захід, який посилює дотримання режиму лікування, може покращити результат, наприклад, підвищити показник вилікування і завершення лікування та зменшити показник невдачі лікування й частоту рецидивів після завершення лікування.

8.3.2. Існуюча практика

Покращення дотримання

У ході огляду існуючих служб пацієнтам ставилося запитання про стимули та заходи з покращення дотримання режиму лікування, зокрема безплатні рецепти.

94% клінік у Лондоні та 73% учасників поза межами Лондона повідомили про застосування певних заходів для покращення дотримання. Більшість клінік повідомили про використання аналізів сечі, перевірку кольору сечі, підрахування кількості таблеток, застосування систем контрольованого дозування. Інші респонденти (поза межами Лондона) також просили пацієнтів підписати плани догляду, які передбачали регулярну підтримку, або надавали пацієнтам щоденники прийому таблеток. П'ять респондентів поза межами Лондона описали відвідання вдома як захід покращення дотримання. Очевидних варіацій по повідомленнях, персоналу або спеціалістах, які б могли підтвердити застосування деякими клініками цих заходів, не було, хоча лише декілька клінік цього не роблять. Оскільки ці прості заходи, як можна припустити, використовуються майже повсюдно, та враховуючи потенційні вигоди, те, що у всіх клініках присутні певні такі заходи, виглядає доречним, якщо тільки вони діють не лише у скринінгу, вакцинації або відстеженні контактів.

61% клінік у Лондоні та 19% учасників поза межами Лондона застосовували стимули для покращення явки до клінік. В основному респонденти повідомляли про відшкодування транспортних витрат, але були й такі, що надавали їжу та подарунки дітям. Три клініки (всі – у Лондоні) пропонували готівку. Очевидних варіацій по рівнях повідомлення у клініках поза межами Лондона, які застосовували стимули, не було, хоча у Лондоні, можливо, присутня тенденція застосування стимулів у клініках з високим рівнем повідомлення. Це може пояснювати контраст у використанні між Лондоном і рештою території Англії та Уельсу. Очевидних варіацій по персоналу чи спеціалістах не було.

Тільки 16% учасників поза межами Лондона видавали безплатні рецепти. У Лондоні ця цифра становила 67%. Такий контраст між Лондоном та іншою територією може пояснюватися тим, що у Лондоні використання безплатних рецептів, як можна припустити, пов'язано з клініками, які мають більше сестринського персоналу.

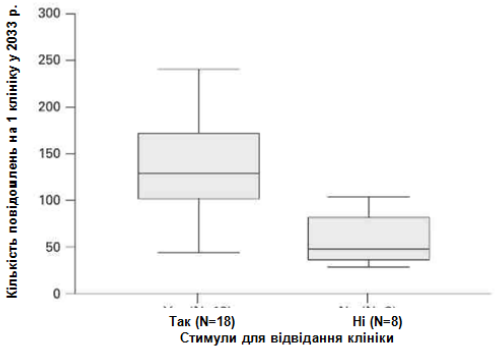


Рис. 5. Коробчаста діаграма кількості повідомлень про ТБ на 1 клініку в Лондоні по застосуванню стимулів

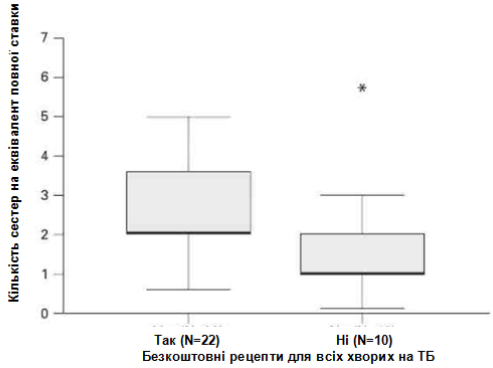


Рис. 6. Коробчаста діаграма кількості повідомлень про ТБ на 1 клініку в Лондоні по застосуванню безплатних рецептів

Робота з населенням

Роботу з населенням у тій чи іншій формі вели 67% клінік поза межами Лондона. У Лондоні таких було 82%. Більша частина роботи проводилася вдома у пацієнтів. Деякі респонденти повідомили про проведення такої роботи у будинках для літніх людей, клініках для лікування алкоголізму й наркоманії, інших закладах медикаментозної терапії, притулках для бездомних, клубах та інших громадських центрах, а також за місцем роботи. Відмінності у проведенні роботи з населенням не пояснювалися очевидно навантаженням (кількістю повідомлень), рівнем забезпеченості кадрами або наявністю відповідних спеціалістів.

8.3.3. Методологічний вступ: дотримання пацієнтами режиму лікування активного туберкульозу

У систематичному огляді{191} була вивчена доказова база з п'яти рандомізованих досліджень результативності різних стратегій сприяння дотриманню режиму лікування. Цей огляд включав два дослідження пацієнтів з активним ТБ,{192},{193} два дослідження осіб, які проходили медикаментозну профілактику латентного ТБ,{194},{195} і одне дослідження, яке включало обидві групи.{196} Оскільки огляд включав дослідження обох груп пацієнтів і не передбачав статистичного об'єднання результатів, вважалося, що буде більш інформативно оцінювати ці дослідження в індивідуальному порядку.

Що стосується стратегій сприяння дотриманню режиму пацієнтами з активним ТБ, то у проведеному в Індії дослідженні{193} порівнювалися результати в осіб, які порушили режим, не забравши свої препарати, а потім отримали чи не отримали листи-нагадування. Два включені до систематичного огляду дослідження,{191} проведені у Кореї{192} та США,{196} були виключені через методологічні обмеження.

Було знайдено ще три РКД. Ще в одному індійському дослідженні порівнювалися два регламенти ведення випадків порушення режиму,{197} а у дослідженні, проведеному в Пакистані,{198} вивчався вплив інтенсивного консультування на результати лікування. Третє РКД{199} було виключено через методологічні питання.

Було також виявлено два когортні дослідження та одне дослідження «випадок-контроль». У когортному дослідженні, виконаному в ПАР,{200} оцінювалося, чи посилить дотримання режиму лікування комбінована стратегія – бесіда, орієнтована на пацієнта, і надання інформаційного буклету для пацієнта. Інше когортне дослідження{201} було виключено через методологічні обмеження, як і дослідження «випадок-контроль».{202}

Стратегії сприяння дотриманню можуть залежати від конкретних умов, групи пацієнтів або лікування (зокрема препаратів, доз і строків), тому узагальнювати їх неможна. Досліджень, які б проводилися у британських групах пацієнтів, знайдено не було.

8.3.4. Методологічний вступ: дотримання пацієнтами режиму медикаментозної профілактики латентного туберкульозу

Стосовно стратегій сприяння дотриманню режиму лікування пацієнтами з латентними ТБ систематичний огляд{191} стратегій дотримання режиму лікування ТБ включав два дослідження пацієнтів, які проходили медикаментозну профілактику латентного ТБ.{194},{195}

Одне з цих досліджень, що проводилося у групі бездомних пацієнтів,{194} було виключено через те, що єдиною мірою результату було виконання першого направлення. Інше дослідження{195} було виключено через методологічні обмеження.

Було виявлено ще п'ять досліджень, які не були включені до систематичного огляду.{191} Одне з них було виключено через методологічні обмеження.{203}

Усі інші дослідження були американськими. Два дослідження{204},{205} проводилися серед неповнолітніх (переважно латиноамериканського походження). В одному{204} розглядалися ефекти інструктування щодо дотримання режиму лікування, консультацій щодо самоповаги та звичайного догляду після завершення лікування. В іншому дослідженні{205} оцінювалося рівне консультування, контракти з батьками учасників, комбінація цих заходів та звичайні заходи з догляду. Ще одне дослідження{206} проводилося серед звільнених в'язнів, які проходили протитуберкульозну

профілактику та отримували або освітню інформацію, або обіцянку стимулу (їжу або проїзний квиток), коли відвідували туберкульозну клініку. Останнє дослідження було проведено у громаді серед бездомних дорослих, які отримували грошовий або негрошовий стимул еквівалентної вартості, коли відвідували туберкульозну клініку згідно з призначенням.{207}

Кількість проведених досліджень високої якості виявилася дуже незначною, а всі проведені дослідження стосувалися дуже специфічних небританських груп населення, що викликало проблеми щодо узагальнення. Крім того, в цих дослідженнях часто важко оцінити внесок посилення уваги та мотивації медичних працівників або інших осіб, а не самого заходу втручання, який, можливо, і призвів до покращення результатів.

8.3.5. Доказові твердження

Активне захворювання

У дослідженні, проведеному в Індії,{193} був досягнутий значно вищий показник завершення лікування (88%) у групі пацієнтів, які отримали листи-нагадування після того, як порушили режим лікування (не забрали ПТП), порівняно з пацієнтами у групі, де до таких порушників жодних заходів не вживалося (73%) (p<0,001). (**1+**)

Рівень порушення режиму в інтервенційній групі в дослідженні, проведеному у Пакистані,{198} яка щомісячно отримувала медично-просвітницькі консультації, склав 46,6%, що було значно нижче порівняно з 53,6% у контрольній групі (ВР 0,87, ДІ 95%, 0,77-0,98, p=0,03). (**1+**)

В індійському дослідженні порівнювалися два протоколи ведення порушників режиму лікування.{197} За стандартним протоколом, якщо пацієнт не забирав ПТП протягом трьох днів, йому надсилався лист-нагадування, а на 11-й день здійснювався візит додому, після чого подальші дії не проводилися; за інтенсивним протоколом візит додому здійснювався у той же день, після чого візити здійснювалися через один і два місяці. Статистично значущої різниці виявлено не було. (**1+**)

У дослідженні, проведеному в ПАР,{200} відносний ризик (далі - ВР) недотримання режиму лікування у контрольній клініці (стандартне клінічне лікування) порівняно з інтервенційною клінікою (де пацієнти на додаток до стандартного клінічного лікування проходили співбесіду та отримували інформаційний буклет) становив 4,3 (ДІ 95%, 1,3-14,5, p=0,014). (**2+**)

Латентна інфекція

Серед підлітків латиноамериканського походження у США, які проходили лікування від латентного ТБ,{204} умові щодо інструктажу (де двомовні латиноамериканці-студенти коледжів навчалися надавати інформацію стосовно латентного ТБ і лікування) відповідала найбільша сукупна середня кількість таблеток, прийнятих за шість місяців (129,27), а члени групи, в якій проводився інструктаж, прийняли значно (p<0,05) більше таблеток, ніж члени групи звичайного догляду (113.09) та розвитку самоповаги (112,02) (в останній з цих груп двомовні латиноамериканці-студенти коледжів слугували радниками з питань самоповаги). Проте, показники завершення лікування у трьох групах не дуже відрізнялися. (**1+**)

У проведеному в США дослідженні серед підлітків, які лікувалися від латентного ТБ,{205} показники завершення лікування у групах спостереження відрізнялися не дуже сильно. В об'єднаній інтервенційній групі (рівне консультування та стимули) лікування завершили 84,8% учасників, у групі рівного консультування (підлітки, які завершили лікування від латентного ТБ, бути найняті та підготовлені в якості рівних консультантів) – 80,3%, у групі звичайного догляду (лікування і освітні послуги зазвичай надає клініка) – 77,8%, у стимульованій групі (батьки та підлітки обговорювали стимул, надаваний батьками і отримуваний підлітком, який дотримується приписаного режиму лікування ТБ) – 76,4%. (**1+**)

Серед звільнених американських в'язнів, які проходили профілактику латентного ТБ,{208}, рівні завершення лікування склали 23% в освітній групі (де з пацієнтами зустрічалися кожні два тижні протягом усього періоду дослідження, щоб закріпити початкову інформацію), 12% - у стимульованій групі (пацієнти могли обирати їжу або проїзні квитки еквівалентної грошової вартості, якщо відвідували туберкульозну клініку протягом місяця після звільнення), 12% - у контрольній групі (де

подальших контактів з дослідницьким персоналом не було). Члени освітньої групи з удвічі більшою вірогідністю, ніж члени контрольної групи, завершували лікування (скориговане СШ 2,2, ДІ 95%, 1,04-4,72, p=0,04), тоді як завершення лікування у стимульованій групі незначно відрізнялося від показника контрольної групи. (**1+**)

У групі бездомних дорослих у США, які проходили протитуберкульозну профілактику за місцем проживання,{207} не було виявлено статистично значущої різниці у показниках завершення між стимульованою групою (89%), яка отримувала грошовий стимул за кожну явку для прийому препаратів двічі на тиждень, і групою, яка отримувала негрошовий стимул (81%) і могла обирати їжу або купони на бакалійні товари, телефонні картки або автобусні жетони на еквівалентну суму. (**1++**)

8.3.6. Від доказів до рекомендацій

Важливо залучати пацієнта до прийняття рішень щодо лікування й наголошувати на важливості дотримання режиму лікування, проводячи освітню роботу відповідною мовою.

Виходячи з досвіду ГРН, можна зазначити наступні корисні стратегії сприяння дотриманню:

- листи-нагадування відповідними мовами;
- нагляд і підтримка з боку медичних працівників;
- відвідання вдома;
- щоденники пацієнтів;
- аналізи сечі та інші заходи контролю (наприклад, підрахунок таблеток) під час відвідань пацієнта медсестрою або патронажним працівником;
- належним чином підготовлений та досвідчений, конкретно названий куратор;
- надання пацієнтам допомоги або порад щодо зв’язків із соціальною допомогою та житловими/соціальними службами.

Залучення спеціалістів первинної медичної допомоги протягом усього курсу лікування ПТП також може сприяти дотриманню режиму лікування.

Рецепти для хворих на ТБ не є безкоштовними на всій території Англії та Уельсу. Це явно ускладнює роботу клініцистів, які намагаються заохотити дотримання режиму лікування. У Плані дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста{2} як один з головних напрямів діяльності для вдосконалення туберкульозних служб зазначено «вивчення шляхів зменшення вартості ПТП для пацієнтів та забезпечення їх видачі». ГРН розглянула це питання, але розгляд витрат для служб NHS у місці видачі не є функцією настанов NICE, тому рекомендації не надані.

Важливо забезпечити доступність рідких лікарських препаратів, щоб сприяти лікуванню дітей або людей з проблемами ковтання. Слід зазначити, однак, що аптекам може знадобитися до одного тижня для отримання цих препаратів у рідкій формі, тому необхідно забезпечити, щоб рецепти виписувалися заздалегідь, перш ніж у пацієнта закінчиться запас ліків. Якщо у постачанні цих препаратів задіяний громадський фармацевт, то виписки з історії хвороби/клінічні листи та рецепти треба буде надати йому за першої можливості, щоб забезпечити безперервність постачань.

ГРН вирішила, що різниця, продемонстрована в показнику порушення режиму в одному з досліджень,{198} хоча й була статистично значущою, є малою та клінічно незначущою. Ще одне дослідження{208} показало значну різницю в показниках завершення лікування, але показники обох груп були б дуже поганими у британському контексті.

Нижче також наведені рекомендації щодо сприяння дотриманню режиму лікування за допомогою інформування пацієнтів і громадськості (докладніше див. у главі 4). Інформація для пацієнтів і громадськості наявна багатьма мовами.

8.3.7. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р64 Щоб сприяти дотриманню, пацієнтів слід залучати до прийняття рішень щодо лікування активного або латентного ТБ з самого його початку. Важливість дотримання режиму лікування слід підкреслювати під час бесід з пацієнтом при узгодженні режиму. D(GPP)

Р65 Туберкульозна служба повинна повідомити кожному пацієнту з ТБ прізвище його куратора і його контактні дані. Цей куратор повинен проводити навчання та залучення пацієнта з ТБ у процес забезпечення дотримання режиму лікування. D(GPP)

Р66 Туберкульозні служби повинні розглянути наступні заходи втручання з метою покращення дотримання режиму лікування активного або латентного ТБ, якщо пацієнт його порушує:

- листи-нагадування відповідними мовами; B
- медично-просвітні консультації; B
- бесіда, орієнтована на пацієнта, та інформаційно-освітній буклет; B
- відвідання вдома; D(GPP)
- щоденник пацієнтів; D(GPP)
- вибіркові аналізи сечі та інші заходи контролю (наприклад, підрахунок таблеток); D(GPP)
- інформація про допомогу в оплаті приписаних ліків; D(GPP)
- допомога або поради щодо того, як отримувати соціальну допомогу, житлові та соціальні послуги. D(GPP)

Р67 Аптеки повинні забезпечити загальну доступність рідких форм ПТП для хворих на ТБ, які можуть їх потребувати, наприклад, дітей та людей з проблемами ковтання. D(GPP)

Р68 Туберкульозні служби повинні оцінювати місцеві мовні та інші комунікаційні потреби та у разі виявленої необхідності надавати пацієнтам інформацію відповідним чином[12].D(GPP)

[12] Інформацію для пацієнтів слід знаходити у національних високоякісних ресурсах, якщо вони доступні; наприклад, див. www.hpa.org.uk або www.nks.nhs.uk

9. Оцінка ризику та інфекційний контроль щодо хіміорезистентного ТБ

9.1. Фактори ризику

9.1.1. Клінічний вступ

Медикаментозна резистентність – важливе питання у веденні ТБ, тому що вона може продовжити термін, протягом якого пацієнти є заразними для інших, а також погіршити результативність лікування. Резистентність до конкретних окремих препаратів розвивається в індивідуальних бактерій через природні мутації; частота цього явища становить від 1 на 10^5 до 1 на 10^7 мікроорганізмів, залежно від препарату, який розглядається. Цю проблему вирішують за допомогою комбінацій декількох препаратів, за умови, що надається достатня кількість препаратів і вони приймаються правильно, але може знадобитися внесення змін до режиму лікування. Резистентність до ПТП визначається як рівень резистентності до концентрації у чотири або більше разів більшої, ніж концентрація препарату, необхідна для пригнічення повністю чутливого мікроорганізму.

Резистентність може бути набута пацієнтом з повністю чутливим мікроорганізмом через приписування неналежного режиму лікування (лікарську помилку) та/або через неналежне дотримування режиму лікування (помилку пацієнта). Резистентність може бути первинною, коли пацієнт інфікується мікобактерією, яка вже має резистентність до ПТП, отримуючи в такий спосіб медикаментозну резистентність без попереднього лікування. Резистентність може бути до одного препарату, наприклад, до ізоніазіду, або до декількох препаратів, наприклад, до ізоніазіду та стрептоміцину. МР ТБ визначають як високу резистентність одночасно до рифампіцину та ізоніазіду із резистентністю або без резистентності до інших препаратів.

Контрольовані клінічні дослідження ТБ органів дихання показують, що у 100% випадків із позитивними результатами мікроскопії та культури до лікування результати культурального дослідження ставали негативними через чотири місяці стандартного лікування.{209} Тому позитивна культура через чотири місяці лікування, тобто на п’ятий місяць або пізніше, за визначенням є невдачею лікування.{210} Випадки невдачі лікування мають високу ймовірність розвитку набутої медикаментозної резистентності, що можна швидко оцінити за допомогою молекулярних зондів резистентності до рифампіцину та повторного визначення лікарської чутливості.

МР ТБ є важливим тому, що має місце втрата як основного бактерицидного препарату (ізоніазіду), так і основного стерилізаційного препарату (рифампіцину). Така ситуація має значні наслідки. Такі пацієнти з позитивним мазком мокротиння залишаються заразними набагато довше, ніш пацієнти з чутливими мікроорганізмами, серед них спостерігається більш висока смертність від ТБ та нижчий показник вилікування, вони потребують індивідуалізованих комплексних режимів лікування з використанням численних резервних препаратів більш високої токсичності, а лікування кожного пацієнта коштує мінімум 50-70 тис. ф.ст.{211}

Медикаментозна резистентність до ПТП спостерігається майже в усіх регіонах світу, але для деяких країн або територій характерні більш високі рівні медикаментозної резистентності та МР ТБ, ніж для інших. В Англії, Північній Ірландії та Уельсі моніторинг медикаментозної резистентності на постійній основі веде мережа MycobNet, що базується у Центрі інфекційних захворювань у Коліндейлі (див. деталі у главі 14). Ця інформація викладається на сайті www.hpa.org.uk.

Міжнародний моніторинг медикаментозної резистентності ведуть ВООЗ і Міжнародна спілка по боротьбі з ТБ і захворюваннями легень.{212} У Росії та балтійських державах, які нещодавно вступили до Європейського Союзу (Естонії, Латвії та Литві), реєструються високі рівні МР ТБ (більше 5% усіх випадків), як і в Аргентині, Кот-д’Івуарі, Домініканській Республіці, Ірані та деяких районах Китаю та Індії.

9.1.2. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, у яких вивчалися фактори ризику будь-якого типу медикаментозної резистентності або МР ТБ. Проте, якщо сукупність дослідження була не схожою на британську, то такі дослідження виключалися. Таким чином, були виключені дослідження з більшості країн, що розвиваються, крім проведених у регіоні Африки на південь від Сахари, в Індії

або Пакистані, тому що вони представляють значні групи етнічних меншин у Великобританії. Інші дослідження з Японії, Тайваню або локалізованих районів США та європейських країн були виключені, тому що вони не були репрезентативними щодо етнічного складу британського населення. Національні дослідження, проведені в європейських країнах, були включені.

Було визначено 13 досліджень, які відповідали вищезгаданим критеріям. Чотири з них включали аналіз медикаментозно-резистентного ТБ у Великобританії,{213–216} чотири були проведені у регіоні Африки на південь від Сахари,{215},{217–220} а решта – у США,{221} Франції,{222} Нідерландах,{223} Швейцарії{224} та Індії.{225} Два дослідження (одне з регіону Африки на південь від Сахари, друге – з Індії) були виключені через методологічні обмеження.{217},{225}

У більшості досліджень повідомлялися дані національних спостережень, і вони класифікувалися як рівень 2, тому що включали значний порівняльний аналіз, навіть при тому, що не відносилися чітко до типу досліджень «випадок-контроль». Слід зазначити, що британські дослідження, які охоплюють повідомлені випадки ТБ за цей самий період, включатимуть в аналіз ці самі випадки.

Ретроспективний характер цих досліджень часто означає, що дані про деякі фактори ризику детально не зафіксовані або взагалі відсутні, тому може мати місце неповнота даних про фактори ризику. Це особливо стосується ВІЛ-статусу, який для багатьох пацієнтів часто невідомий.

Щоб сприяти порівнянню, зазначається кількість учасників, охоплених кожним дослідженням.

9.1.3. Доказові твердження

Усім доказовим твердженням присвоєний рівень 2+.

Табл. 30. Фактори ризику

Дослідження	Зв'язок
Вік як фактор ризику	
Національне спостережне дослідження у Великобританії {213} (N=25217)	Серед осіб віком 15-44 роки була виявлена дещо більша частка осіб із резистентністю до ізоніазіду (7,6%), ніж в інших вікових групах. Вона була значно більшою, ніж серед осіб старше 44 років, щодо резистентності до ізоніазіду і значно більшою, ніж серед осіб старше 65 років, щодо МР ТБ.
Дослідження у Великобританії на базі однієї лондонської лікарні{214} (N=121)	Пацієнти з медикаментозно-резистентним ТБ були молодше, ніж із медикаментозно-чутливим ТБ (СШ 1,03, ДІ 95%, 1,02-1,05, p<0,001). Середній вік осіб із резистентністю більш ніж до одного препарату I ряду становив 40 років, із резистентністю тільки до одного препарату I ряду – 32 роки, а з лікарсько-чутливим ТБ – 47,4 років.
Національне дослідження у США {221} (N=67340)	Особи молодше 65 років піддавалися підвищеному ризику медикаментозної резистентності принаймні до ізоніазіду: скориговане СШ 1,7 (ДІ 95%, 1,4-2,2) для групи 0-14 років; 2,0 (ДІ 95%, 1,8-2,2) для групи 15-24 роки; 1,8 (ДІ 95%, 1,6-1,9) для групи 25-44 роки; 1,4 (ДІ 95%, 1,3-1,6) для групи 45-64 роки.
Національне спостережне дослідження у Швейцарії {224} (N=1056)	Підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату I ряду був пов'язаний з віком менше 65 років (скориговане СШ 1,5, ДІ 95%, 1,0-2,3).
Національне спостережне дослідження у Нідерландах {223} (N=1836), спостережне дослідження у Кенії {218} (N=491) і два дослідження у ПАР {219},{220} (відповідно N=7266 та N=275)	Значного зв’язку між віком і медикаментозною резистентністю виявлено не було.
Попереднє лікування як фактор ризику	
Національне спостережне дослідження у Великобританії{213} (N=25217)	Серед тих, хто раніше лікувався від ТБ, виявлена значна більша частка резистентності принаймні до ізоніазіду (15,5%) та МР ТБ (9,4%), ніж у серед тих пацієнтів, у яких ніколи не було ТБ (відповідно 5,7% і 0,8%), та серед пацієнтів, щодо яких не було відомостей про попереднє лікування від ТБ (відповідно 4,9% та 0,7%); p<0,001 (резистентність до ізоніазіду); p<0,001 (МР ТБ)).
Дослідження хворих на ТБ в Англії та Уельсі за два періоди (1993-1994 та 1998-2000){216} (N=9541)	Виявлений сильний зв'язок між попереднім лікуванням і МР ТБ (СШ 9,1, ДІ95%, 6,3-13,2). Цей загальний зв'язок був слабшим для резистентності до ізоніазіду (СШ 1,6, ДІ95%, 1,2-2,1).
Дослідження у Великобританії на базі однієї лондонської лікарні{214} (N=121)	Найвищий ризик щодо резистентності до будь-якого препарату був пов'язаний з попереднім лікуванням ТБ (СШ 22,85, ДІ 95%, 5,1-102,5; p<0,001).
Дослідження у Лестерширі (Великобританія) {215} (N=104)	Наявність ТБ у минулому (СШ 3,7, ДІ 95%, 1,2-11,8, p=0,022) була значно пов’язана зі резистентністю принаймні до одного препарату I ряду.

Національне дослідження у США {221} (N=67340)	Для резистентності до будь-яких препаратів та комбінації ізоніазиду та рифампіцину (МР ТБ) рівень резистентності був вищим серед пацієнтів, які раніше мали ТБ, ніж серед інших пацієнтів (p<0,05). Пацієнти, які раніше мали ТБ, піддавалися підвищеному ризику резистентності принаймні до ізоніазиду; скориговане СШ 2,6 (ДІ 95%, 2,4-2,9).
Національне спостережне дослідження у Франції {222} (N=2998)	Підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату (СШ 2,7, ДІ 95%, 2,0-3,8) та МР ТБ (СШ 10,2, ДІ 95%, 4,1-25,3) був пов'язаний з попереднім лікуванням від ТБ. Так само відсутність відомостей про ТБ у минулому була пов’язана з підвищеним ризиком резистентності до будь-якого препарату (СШ 1,7, ДІ 95%, 1,2-2,5) та МР ТБ (СШ 3,4, ДІ 95%, 1,1-11,2).
Національне спостережне дослідження у Нідерландах{223} (N=1836)	Рівні набутої резистентності (у тих, хто раніше лікувався від ТБ) тільки до ізоніазиду (11,4%) та одночасно до ізоніазиду і рифампіцину (МР ТБ, 5,7%) були вищі, ніж рівні первинної резистентності (у тих, у кого раніше ніколи не діагностувався ТБ) до цих препаратів (відповідно 5,2% та 0,7%,
Національне спостережне дослідження у Швейцарії{224} (N=1056)	Підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату I ряду був пов'язаний з попереднім лікуванням (скориговане СШ 7,3, ДІ 95%, 3,9-13,6).
Спостережне дослідження у 26 районах Кенії {218} (N=491)	З 90,6% пацієнтів, які раніше не лікувалися від ТБ, у 6,3% був резистентний штам, а у 9,4% тих, хто раніше лікувався ПТП, резистентний штам був у 37% (p<0,005).
Дослідження у ПАР з аналізом частоти медикаментозної резистентності у Західній Капській провінції{219} (N=7266)	Пацієнти, які раніше лікувалися від ТБ, піддавалися підвищеному ризику вироблення медикаментозної резистентності (ВР 2,6).
Дослідження у ПАР на базі однієї лікарні{220} (N=275)	Значного зв’язку між попереднім лікуванням і медикаментозною резистентністю виявлено не було.
ТБ в анамнезі на додаток до інших факторів ризику	
Дослідження хворих на ТБ у Великобританії за два періоди (1993-1994 та 1998-2000) {216} (N=9541)	У пацієнтів, які раніше мали ТБ, значними факторами ризику щодо резистентності до ізоніазиду були позитивний мазок (СШ 3,2, ДІ 95%, 1,1-9,2) і небританське походження, але прибуття до Великобританії в останні 10 років (СШ 3,2, ДІ 95%, 1,4-7,0). Аналогічною була картина для МР ТБ, де найбільш значними факторами ризику були позитивний мазок (СШ 5,9, ДІ 95%, 1,8-19,0) і небританське походження – особливо для тих осіб, хто прибув в останні п’ять років, у яких ризик порівняно з народженими у Великобританії був приблизно вшестеро вищим (СШ=0.58, ДІ 95%, 1,8-18,5). В осіб, які раніше не мали ТБ, значними факторами ризику щодо резистентності до ізоніазиду були проживання в Лондоні (СШ 1,4, ДІ 95%, 1,1-1,7), ВІЛ-позитивний статус (СШ 2,4, ДІ 95%, 1,1-5,2), хоча це було значущим тільки у 1993-1994 рр. (СШ 2,4, ДІ 95%, 1,1-5,2), та етнічне походження. Порівняно з білою етнічною групою скориговане відношення шансів було схожим для осіб індійського (субконтинентального) походження (СШ 1,6, ДІ 95%, 1,2-2,1), чорношкірих африканців (СШ 1,7, ДІ 95%, 1,2-2,4) та сукупності решти етнічних груп (СШ 1,9, ДІ 95%, 1,3-2,8). Для МР ТБ найбільш значними факторами ризику були ВІЛ-позитивний статус (СШ 2,5, ДІ 95%, 1,2-5,2) та проживання в Лондоні (СШ 2,0, ДІ 95%, 1,2-3,3). Народження за межами Великобританії також було важливим, причому ризик МР ТБ був вищим у тих, хто прибув в останні п’ять років (СШ 3,2, ДІ 95%, 1,4-7,3)
Етнічне походження як фактор ризику	
Національне спостережне дослідження у Великобританії {213} (N=25217)	Серед трьох етнічних груп, з яких було отримано істотну кількість ізолятів, найвища частка резистентності принаймні до ізоніазиду та МР ТБ була зареєстрована в ізолятах чорношкірих осіб африканського походження (відповідно 10,1% та 2,0%); в осіб походженням з індійського субконтиненту цей показник становив відповідно 7,2% та 1,4%; у білій етнічній групі було встановлено відповідно 4,1% та 1,4%. Резистентність принаймні до ізоніазиду значно відрізнялася між цими трьома етнічними групами (p<0,001).
Дослідження у Великобританії на базі однієї лондонської лікарні{214} (N=7266), дослідження у Кенії{218} (N=491), дослідження у ПАР{219} (N=7266)	Значного зв’язку між кавказьким і некавказьким походженням та медикаментозною резистентністю виявлено не було;{214} в інших двох дослідженнях також не було встановлено зв’язку між медикаментозною резистентністю та етнічною групою.
Стать як фактор ризику	
Національне спостережне дослідження у Великобританії {213} (N=25217)	Частка резистентних принаймні до ізоніазиду була більшою серед чоловіків (5,9%), ніж серед жінок (5,4%), хоча різниця була незначною. Проте, вірогідність МР ТБ була набагато більшою у чоловіків (1,4% проти 0,9%, p<0,001).
Національне спостережне дослідження у Швейцарії{224} (N=1056)	Підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату I ряду був пов'язаний з чоловічою статтю (скориговане СШ 1,4, ДІ 95%, 1,1-2,0).
Дослідження у Великобританії на базі однієї лондонської лікарні{214} (N=121), національне спостережне дослідження у Нідерландах {223} (N=1836), дослідження у Кенії{218} (N=419), два дослідження у ПАР{219},{220} (відповідно N=7266 та N=275)	Зв’язку між медикаментозною резистентністю та статтю виявлено не було.
Місце народження як фактор ризику	

Національне спостережне дослідження у Великобританії {213} (N=25217)	У народжених не у Великобританії вірогідність резистентності принаймні до ізоніазіду була набагато вищою, ніж у народжених у Великобританії (9,1% проти 4,2%, СШ 2,27, p<0,001). Аналогічним чином 2,0% народжених не у Великобританії мали ізолят з МР ТБ порівняно з 1,0% народжених у Великобританії (СШ 1,97, p<0,001).
Національне дослідження у США {221} (N=67340)	В осіб іноземного походження виявлені вищі рівні резистентності до ізоніазіду (12,4% проти 6,4%, p<0,05) та стрептоміцину (10,0% проти 4,3%, p<0,05), ніж у пацієнтів, народжених у США, але схожі рівні резистентності до рифампіцину (3,1% проти 2,9%) та МР ТБ (2,4% проти 2,0%). Пацієнти іноземного походження мали підвищений ризик резистентності принаймні до ізоніазіду (скориговане СШ 1,5, ДІ 95%, 1,4-1,6).
Національне спостережне дослідження у Франції{222} (N=2998)	З іноземним походженням був пов'язаний підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату (СШ 1,7, ДІ 95%, 1,3-2,2) і МР ТБ (СШ 2,7, ДІ 95%, 1,1-6,2).
Національне спостережне дослідження у Нідерландах{223} (N=1836)	Медикаментозна резистентність була виявлена у 9% пацієнтів з ТБ, народжених у Нідерландах, і у 18% народжених за кордоном (p<0,001).
Національне спостережне дослідження у Швейцарії{224} (N=1056)	У пацієнтів іноземного походження виявлений дещо (але не значно) підвищений ризик резистентності (скориговане СШ 1,5, ДІ 95%, 0,8-2,8).
Два британські дослідження (N=121){214} (N=104){215} та дослідження у Кенії {218} (N=491)	Медикаментозна резистентність не була пов’язана з іноземним походженням.
Місце діагностики як фактор ризику	
Національне спостережне дослідження у Великобританії {213} (N=25217)	Порівняно з іншими регіонами Англії та Шотландією, Північною Ірландією та Уельсом, пацієнти, які проходили діагностику в Лондоні, з більшою вірогідністю мали ізоляти, резистентні принаймні до ізоніазіду (7,6% проти 4,6%, p<0,001). Аналогічним чином, у Лондоні була більша вірогідність наявності ізолятів з МР ТБ (1,7% проти 0,9%, p<0,0001).
ВІЛ-статус як фактор ризику	
Національне спостережне дослідження у Великобританії {213} (N=25217)	В осіб, відомих як коінфіковані ВІЛ, була більша вірогідність резистентності принаймні до ізоніазіду (11,6% проти 5,5%) або МР ТБ (4,6% проти 1,1%), ніж у пацієнтів з невідомим або негативним ВІЛ-статусом (p<0,001 (резистентність до ізоніазіду); p=<0,001 (МР ТБ)).
Національне дослідження у США{221} (N=67340)	Для всіх препаратів резистентність була значно вищою (p<0,05) у ВІЛ-позитивних пацієнтів, ніж у ВІЛ-негативних, і значно вищою у ВІЛ-позитивних пацієнтів, ніж у пацієнтів з невідомим статусом, за винятком пацієнтів з ізолятами, резистентними до етамбутолу. У ВІЛ-позитивних пацієнтів був підвищений ризик резистентності принаймні до ізоніазіду (скориговане СШ 1,6, ДІ 95%, 1,4-1,8).
Національне спостережне дослідження у Франції{222} (N=2998)	Підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату (СШ 1,7, ДІ 95%,1,2-2,4) асоціювався з ВІЛ-позитивним статусом, але щодо МР ТБ зв’язку виявлено не було.
Національне спостережне дослідження у Нідерландах{223} (N=1836)	ВІЛ-позитивний статус частіше реєструвався у медикаментозно-резистентній групі, ніж у лікарсько-чутливій групі (7,7% проти 4,9%), але ця різниця була незначною.
Дослідження у ПАР на базі однієї лікарні{220} (N=275)	Значного зв’язку між ВІЛ-статусом і медикаментозною резистентністю виявлено не було.
Погане дотримання режиму лікування як фактор ризику	
Дослідження у Лестерширі (Великобританія){215}	Погане дотримання режиму лікування (СШ 4,8, ДІ 95%, 1,4-14,4, p=0,005) було значно пов’язано зі резистентністю принаймні до одного препарату I ряду.
Інші фактори ризику	
Дослідження у Великобританії на базі однієї лондонської лікарні {214} (N=121)	Двостороннє захворювання при відвіданні було пов’язано з медикаментозною резистентністю (СШ 8,5, ДІ 95%, 2,1-35,0, p<0,005), але не з недавнім приїздом до Великобританії (для пацієнтів іноземного походження), алкоголізмом, психологічними розладами, безпритульністю, проживанням у притулках або поганим розумінням англійської мови (хоча для багатьох з цих факторів ризику виявлена кількість пацієнтів
Дослідження у Лестерширі (Великобританія){215} (N=104)	Не було виявлено значного зв’язку між локалізацією ТБ, поїздками за кордоном або недавньою імміграцією та резистентністю принаймні до одного препарату I ряду (хоча слід зазначити, що ці фактори ризику були тільки у малої кількості учасників).
Національне спостережне дослідження у Нідерландах{223} (N=1836)	Шукачі притулку, яким проводилася діагностика при прибутті до Нідерландів, продемонстрували підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату: 4,8% усіх членів лікарсько-чутливої групи, 10,4% - медикаментозно-резистентної групи (p<0,001). Що стосується локалізації захворювання й інших клінічних особливостей (діабету, злоякісних пухлин та вагітності) та ряду інших груп ризику (моряків, подорожуючих, нелегальних іммігрантів, бездомних, алкоголіків, наркоманів, в’язнів та медичних працівників), то відмінностей між цими групами виявлено не було.

9.1.4. Від доказів до рекомендацій

ГРН відзначила, що доказова база зібрана з досліджень, проведених у різних регіонах світу. Найбільш значущі фактори ризику залежать від групи населення, в якій передається резистентний до

антимікобактеріальних препаратів штам. Навіть ті фактори ризику, які визнані актуальними для Лондона, не слід екстраполювати на всю територію Англії та Уельсу.

Було відзначено, що одне з британських досліджень{215} є підгрупою більш масштабного дослідження, проведеного серед усього населення.{213}

Ці дані чітко показують, що існує ряд факторів ризику медикаментозної резистентності. Нижче вони наведені у порядку важливості щодо ВР.

1. Попереднє медикаментозне лікування від ТБ.

2. Народження в іноземній країні, особливо у регіоні Африки на південь від Сахари й на індійському субконтиненті.

3. ВІЛ-інфекція.

4. Проживання в Лондоні.

5. Вікова характеристика; найвищі рівні припадають на групу 25-44 роки.

6. Чоловіча стать.

ГРН також визнала факторами ризику контакт із хворим на ТБ та невдачу лікування.

Досі не відомо, чи співпадають фактори ризику щодо МР ТБ із факторами ризику щодо менших форм медикаментозної резистентності.

Виходячи з висновків, зроблених у розділі 5.3, для пацієнтів з факторами ризику рекомендуються молекулярні зонди на резистентність до рифампіцину.

Відсутність факторів ризику сама по собі не є достатньою для заперечення клінічної підозри на медикаментозно-резистентний ТБ.

ГРН погодилася, що в усіх випадках МР ТБ необхідно проводити інтенсивне відстеження контактів.

ГРН визнала небезпеки, пов'язані з невдачею медикаментозного лікування, і вирішила рекомендувати читачам установлювати цей факт якомога раніше.

9.1.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р69 Оцінку ризику медикаментозної резистентності слід проводити для кожного пацієнта з ТБ, виходячи з наведених нижче факторів ризику: С

- попереднє медикаментозне лікування від ТБ, невдача лікування у минулому;
- контакт із хворим на хіміорезистентний ТБ;
- народження в іноземній країні, особливо у країнах із високим рівнем захворюваності, визначених НРА на її веб-сайті;[13]
- ВІЛ-інфекція;
- проживання в Лондоні;
- вікова характеристика; найвищі рівні припадають на групу 25-44 роки;
- чоловіча стать.

***Коментар робочої групи**: в умовах України значущим фактором ризику для МР ТБ є також звільнені з місць позбавлення волі впродовж 2 років.*

Р70 Протитуберкульозна служба має розглянути результати оцінки ризику резистентності до антимікобактеріальних препаратів, та, якщо ризик вважається значним, необхідно терміново провести молекулярні проби на резистентність до рифампіцину на матеріалі, позитивному за мазком, або на позитивних культурах, коли такі будуть отримані (див. розділ 5.2). D(GPP)

[13] Країни з захворюваністю понад 40 випадків на 100 тис. населення на рік, зазначені Агентством захисту здоров'я (зайдіть на сайт www.hpa.org.uk і здійсніть пошук за словами «WHO country data TB».

Р71 У пацієнтів з підвищеним ризиком резистентності до антимікобактеріальних препаратів слід ретельно контролювати динаміку та ефективність лікування. Якщо клінічного покращення немає або якщо культури залишаються позитивними через 4 місяці лікування («невдача лікування»), слід підозрювати медикаментозну резистентність і переглянути лікування з клінічним спеціалістом, який має досвід лікування МР ТБ. D(GPP)

(Докладно про стандартний рекомендований режим лікування див. у розділі 6.1.)

9.2. Направлення

9.2.1. Клінічний вступ

На МР ТБ припадає десь 0,8-0,9% підтверджених культурою випадків ТБ у Великобританії, переважно в Англії та Уельсі.{140} Як такі, у кількісному виразі вони становлять тільки 30-40 випадків на рік, але мають несумірну з цією кількістю значущість через:

- тривалий інфекційний потенціал у легеневому захворюванні;
- потребу в більш високих рівнях інфекційного контролю, з палатами від'ємного тиску та боковою вентиляцією, враховуючи цей ризик та потенційні негативні ефекти зараження мікроорганізмом;
- набагато більшу вартість лікування – мінімум 50-70 тис. ф.ст. на 1 хворого;{211}
- тривале лікування, яке часто потребує численних препаратів II ряду з підвищеною токсичністю;
- нижчі показники вилікування і виживання як ВІЛ-негативних, так і ВІЛ-позитивних пацієнтів;{226-230}
- ризик для медичного персоналу та інших осіб, які контактують із хворим, у випадку їхнього зараження.

Оскільки лікування є складним, потребує багато часу та зусиль з боку як пацієнта, так і лікаря, то до цього часу, виходячи з настанов BTS щодо лікування,{68} практика полягає в тому, що лікування проводиться тільки:

- лікарями, які мають значний досвід щодо медикаментозно-резистентного ТБ;
- у лікарнях з належними ізольованими приміщеннями (палатою від'ємного тиску);
- у тісному зв'язку з НРА та регіональними центрами мікобактеріології НРА.

Клінічне ведення цих хворих у даній настанові не розглядається, тому що воно здійснюється у рідких випадках, є вузькоспеціалізованим і великою мірою індивідуальним, може потребувати застосування препаратів II ряду, ретельного моніторингу, повномасштабного нагляду за лікуванням і хірургічних втручань. Тому задача цієї настанови – сприяти направленню пацієнтів до відповідного підрозділу.

9.2.2. Методологічний вступ

Було виявлено ретроспективне когортне дослідження,{231} проведене у США, в якому вивчався досвід лікування пацієнтів із МР ТБ, яких протягом принаймні певного періоду лікування вели у спеціалізованій протитуберкульозній лікарні. Це дослідження було виключено через обмеження у методології.

Не було знайдено досліджень достатньої якості щодо того, до кого (або куди) слід направляти пацієнтів з МР ТБ для забезпечення найбільш сприятливих результатів лікування. Тому доказових тверджень у цьому розділі не наведено.

9.2.3. Від доказів до рекомендацій

ГРН знала, що у Великобританії щороку досі реєструється відносно небагато випадків МР ТБ, але відзначила, що це – дуже важлива сфера боротьби з ТБ, яка створює унікальну проблему для лікування. На думку ГРН, невдача лікування (неконкордантність) є значним фактором ризику щодо медикаментозної резистентності.

Хворих на МР ТБ не завжди лікують під наглядом спеціаліста з МР ТБ. ГРН дійшла висновку, що доказів, які б обґрунтовували внесення змін до чинної практики направлення хворих на МР ТБ згідно з правилами BTS.{6}

При організації направлення слід враховувати прийнятність пацієнта і механізми спільного догляду, тому в даному розділі наведені рекомендації для обговорення і консультування з колегами-спеціалістами.

9.2.4. РЕКОМЕНДАЦІЯ

Р72 Варіанти організації допомоги хворим з МР ТБ слід обговорити з клініцистами, які спеціалізуються на цій темі. Слід дізнатися та взяти до уваги думку хворого, а також розглянути питання про спільний догляд. D(GPP)

***Коментар робочої групи**: в Україні усі дії, пов'язані з діагностикою, верифікацією, лікуванням та веденням хворих на МР ТБ, координують обласні ЦЛКК, рішення яких є остаточними у цій сфері.*

9.3. Інфекційний контроль

9.3.1. Клінічний вступ

Пацієнти з МР ТБ, підтвердженим позитивною мікроскопією мокротиння, не більш заразні, ніж аналогічні пацієнти з повністю чутливим ТБ, тобто вони не повинні заразити більшу частку осіб, які з ними контактують, тому що мікроорганізм не є більш вірулентним. Наслідки інфікування МР ТБ і наступного розвитку захворювання, однак, набагато важкіші, ніж наслідки повністю чутливого ТБ, тому що МР ТБ потребує тривалого лікування (часто більш токсичними препаратами II ряду), а результати з точки зору летального підсумку та частки вилікуваних гірші. Через утрату найбільш ефективного бактерицидного препарату (ізоніазіду) і найбільш ефективного стерилізаційного препарату (рифампіцину) таким пацієнтам потрібно набагато більше часу, щоб стати незаразними, ніж у випадку, коли мікроорганізми повністю чутливі (див. розділ 6.5). У цих випадках немає швидкого зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів у мокротинні, яке спостерігається у лікарсько-чутливих випадках, тому такі хворі мають набагато довший інфекційний потенціал після початку лікування.

Ураховуючи ці відмінності, пацієнтів із підозрою на МР ТБ або встановленим МР ТБ рекомендується ізолювати у палаті від'ємного тиску (як визначено нижче у рекомендаціях), а персоналу слід носити лицьові маски-фільтри, що відповідають стандартам Комітету з питань охорони здоров'я та безпеки,{104} під час контактів з пацієнтом у період, коли пацієнт вважається заразним.

Два великі нозокоміальні спалахи МР ТБ у Великобританії виникли через неналежні процедури інфекційного контролю – або через проведення ризикованих процедур, таких як індукція мокротиння у комунальному закладі для пацієнтів з ВІЛ, або через ізолювання пацієнтів з активною формою захворювання у приміщенні, в якому тиск відносно основної палати був додатним, а не від'ємним.{232}

У 2005 році у Плані дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста{2} ця сфера була визначена як один з основних напрямків для вдосконалення, враховуючи цілі щодо припинення зростання рівня захворюваності й надання кращої допомоги хворим на ТБ: «Визначити належні засоби ізоляції та запобіжні заходи інфекційного контролю, що мають застосовуватися до пацієнтів з інфекційним або потенційно інфекційним ТБ чи з медикаментозно-резистентним ТБ, організувати доступ до цих засобів і заходів та забезпечити поінформованість персоналу про них». У рекомендаціях наведені настанови, потрібні NHS для досягнення цієї мети та попередження нозокоміальної інфекції.

9.3.2. Існуюча практика

У ході огляду існуючих служб була підрахована кількість приміщень від'ємного тиску у надавачів послуг і сукупна кількість цих приміщень та приміщень у підрозділах з охорони здоров'я. Можна припустити, що існує позитивна залежність між кількістю приміщень від'ємного тиску та кількістю повідомлень (див. рис. 7).

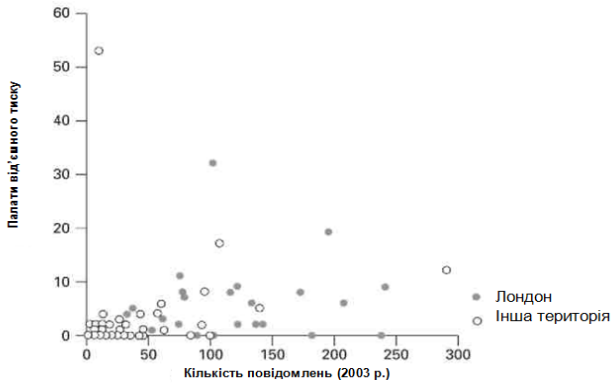


Рис. 7. Залежність між кількістю палат від'ємного тиску та кількістю повідомлених випадків ТБ на 1 надавача послуг

Проте, можна припустити, що мають місце помилки у звітності щодо кількості приміщень від'ємного тиску, які є набагато більшими, ніж очікувалося, незважаючи на прохання до респондентів перевірити дані. Ця суперечність надто велика для того, щоб її можна було пояснити тим, що приміщення спільно використовуються різними підрозділами з охорони здоров'я та враховані двічі, тому здається, що персонал плутає окремі ізолятори та приміщення від'ємного тиску. Враховуючи їхнє використання у випадках МР ТБ і ризик для інших стаціонарних хворих (із судово-медичними наслідками), виглядає вкрай необхідним, щоб персонал, який працює з хворими на ТБ, знав існуючі нормативні стандарти{105} щодо цих приміщень, і щоб чітко вказувалося, які саме ізолятори відповідають цим стандартам.

9.3.3. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, в яких вивчалися заходи, спрямовані на пацієнтів з підозрою на інфекційний МР ТБ, з метою запобігання передачі іншим пацієнтам або особам, які контактують з даними пацієнтами. (Заходи з запобігання передачі ТБ медичним працівникам розглядаються у главі 13.)

Були виявлені три ретроспективні когортні дослідження{233–235}; усі вони проводилися у лікарнях США після спалахів МР ТБ у палатах, де лежали ВІЛ-позитивні пацієнти або хворі на СНІД. Після спалахів усі лікарні запровадили ряд заходів інфекційного контролю.

Є ряд методологічних зауважень щодо всіх трьох досліджень. Перш за все, оскільки багатоаспектні програми інфекційного контролю впроваджувалися протягом певного часу, важко оцінити, який внесок у результати зробив кожний окремий захід інфекційного контролю. По-друге, реалізація заходів контролю була пов'язана зі зменшенням кількості пацієнтів; ефективність цих заходів у присутності високої концентрації заразних хворих на МР ТБ протягом тривалого часу оцінити неможливо. Нарешті, кожне дослідження охоплювало тільки невелику кількість хворих на МР ТБ в одній лікарні та повністю залежало від точності медичних карт і лабораторних аналізів пацієнтів.

9.3.4. Доказові твердження

Хоча до та після впровадження заходів інфекційного контролю (які відповідали рекомендаціям Центрів контролю та профілактики захворювань) кількість хворих на СНІД, яка контактувала в одній палаті з хворими на МР ТБ, була приблизно однаковою, захворюваність на МР ТБ була значно нижчою у період після впровадження заходів (8,8% проти 2,6%, p=0,01).{234} (**2+**)

Частка пацієнтів з МР ТБ зменшилася у періоді, коли були впроваджені заходи інфекційного контролю, порівняно з попереднім періодом (14% пацієнтів порівняно з 32%; ВР 0,5, ДІ 95%, 0,2-0,9, p=0,02). Пацієнти, яким був поставлений діагноз в інтервенційний період, з меншою вірогідністю, ніж пацієнти, яким був поставлений діагноз у доінтервенційний період, мали виявлений нозокоміальний контакт із іншим пацієнтом під час попередньої госпіталізації (10% пацієнтів порівняно з 67%; ВР 0,2, p=0,003).{233} (**2+**)

Контакт з заразним хворим на МР ТБ у ВІЛ-палаті до впровадження посилених заходів інфекційного контролю був зафіксований у 80% хворих на МР ТБ, а після впровадження – у 45%. Після впровадження заходів контролю неможливо було відстежити епізоди МР ТБ, спричинені контактом з заразними хворими на МР ТБ у ВІЛ-палаті.{235} (**2+**)

9.3.5. Від доказів до рекомендацій

Доказова база щодо заходів інфекційного контролю для пацієнтів з ТБ, позитивним за мазком, з підозрою на МР ТБ обмежена. Це стосується як ВІЛ-негативних, так і ВІЛ-позитивних пацієнтів. Один із недоліків проаналізованих досліджень полягав у тому, що у них часто впроваджувалося одночасно декілька заходів, тому ефект окремого заходу визначити було неможливо. По-друге, заходи порівнювалися у ситуації до та після спалаху, коли після спалаху, можливо, краще застосовувалися вже існуючі заходи інфекційного контролю, а не тільки впроваджувалися нові заходи.

Хоча МР ТБ є не більш заразним, ніж повністю медикаментозно-чутливий ТБ, наслідки набуття МР ТБ набагато важкіші через більшу складність і вартість його лікування, тривалішу інфективність та ризик набагато поганішого результату. У хворих з ослабленим імунітетом (особливо ВІЛ-інфіковані) вірогідність набуття туберкульозної інфекції та розвитку клінічного захворювання набагато вище.

У рекомендаціях наголошується на важливій ролі засобів від'ємного тиску у наданні допомоги хворим на МР ТБ, виходячи з продовження практики, яку раніше рекомендувало BTS.{6}

9.3.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р73 Пацієнти з підозрою на інфекційний МР ТБ або відомим інфекційним МР ТБ, які госпіталізуються, повинні розміщатися у палаті від'ємного тиску. Якщо в даній лікарні такого приміщення немає, пацієнта слід перевести до лікарні, де є таке приміщення і клініцист, який має досвід ведення складних медикаментозно-резистентних випадків. Догляд слід забезпечувати у палаті від'ємного тиску доти, доки не буде встановлено, що пацієнт незаразний або не має медикаментозної резистентності, а в ідеальному випадку – доки не буде отримано негативний результат культурального дослідження. D(GPP)

Р74 Персонал і відвідувачі повинні носити лицьові маски-фільтри[14] під час контактів з пацієнтом з підозрою на МР ТБ або відомим МР ТБ, поки пацієнт вважається заразним. D(GPP)

Р75 Перш ніж приймати рішення щодо виписки пацієнта з підозрою на МР ТБ або відомим МР ТБ із лікарні, слід узгодити з пацієнтом і особою, що за ним доглядає, процедури контролю та проведення всієї протитуберкульозної терапії. D(GPP)

Р76 Рішення щодо виписки пацієнта з підозрою на МР ТБ або відомим МР ТБ із лікарні слід обговорити з бригадою інфекційного контролю, місцевим мікробіологом, місцевою протитуберкульозною службою та консультантом з питань боротьби з інфекційними захворюваннями. D(GPP)

Р77 Палати від'ємного тиску, використовувані для інфекційного контролю щодо МР ТБ, повинні відповідати нормам Міжвідомчої робочої групи з питань туберкульозу{386} та чітко вказані персоналу, наприклад, за допомогою стандартної таблички. Таке позначення слід постійно оновлювати. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про відстеження контактів пацієнтів стаціонару див. у розділі 12.7. Див. також алгоритм у розділі 6.2.

9.4. Лікування туберкульозу без мультирезистентності

9.4.1. Клінічний вступ

[14] Європейського стандарту EN149:2001; маски повинні відповідати нормам, установленим у документі 'Respiratory protective equipment at work: a practical guide HSG53', опублікованому Комітетом з питань охорони здоров'я та безпеки (2005). Документ розміщений на веб-сайті www.hse.gov.uk

Основна увага у цій настанові спрямована на доказову базу щодо МР ТБ на основі систематичного пошуку в літературі та критичної оцінки, але для повноти викладення у даному підрозділі висвітлені інші форми медикаментозної резистентності. Вивчивши доказову базу щодо МР ТБ, ГРН дійшла висновку, що настанова повинна відображати настанову, видану BTS у 1998 році.{68} Лікування пацієнтів з медикаментозно-резистентним ТБ проводять тільки лікарі-спеціалісти з відповідним досвідом ведення таких випадків.

Окрема резистентність до стрептоміцину

На рекомендований стандартний режим лікування повністю чутливого ТБ (див. глави 6 і 7) не впливає.

Окрема резистентність до ізоніазіду

Якщо про цю резистентність відомо до початку лікування, то режим, який складається з двохмісячного курсу рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу та стрептоміцину з наступним семимісячним курсом рифампіцину та етамбутолу, дає добрі результати за умови проведення ДОТ.

Якщо резистентність виявлена після початку лікування, то прийом ізоніазіду можна припинити. Етамбутол, піразинамід і рифампіцин слід давати протягом двох місяців, а потім протягом 10 місяців – етамбутол і рифампіцин.

Окрема резистентність до піразинаміду

Резистентність до піразинаміду зазвичай обумовлена інфікуванням *M. bovis*. Етамбутол, ізоніазід і рифампіцин слід давати протягом двох місяців, а потім ще сім місяців – ізоніазід та рифампіцин.

Окрему резистентність до піразинаміду при інфікуванні *M. tuberculosis* слід лікувати за таким самим режимом.

Окрема резистентність до етамбутолу

Окрема резистентність до етамбутолу зустрічається нечасто. Слід два місяці давати ізоніазід, піразинамід та рифампіцин, а потім ще чотири місяці – ізоніазід та рифампіцин.

Окрема резистентність до рифампіцину

Якщо резистентність до рифампіцину виявлена за допомогою генетичного зонду або шляхом визначення лікарської чутливості, то пацієнта слід ізолювати (див. рис. 10) і лікувати як хворого на МР ТБ до появи повної лікарської чутливості до препаратів I ряду. Окрема резистентність до рифампіцину зустрічається дуже рідко, але все ж трапляється й вимагає змінення та продовження лікування на строк до 18 місяців: два місяці – етамбутол, ізоніазід та піразинамід, потім 16 місяців – ізоніазід та етамбутол. Проте, приблизно у 90% випадків резистентність до рифампіцин не є окремою і є генетичним маркером МР ТБ.

Комбінована резистентність до стрептоміцину та ізоніазіду

Найбільш поширена подвійна резистентність. Її слід лікувати так, як окрему резистентність до ізоніазіду, виявлену під час лікування (див. вище).

Інші комбінації ТБ без мультирезистентності

Зустрічаються рідко. Лікування індивідуальне, залежно від комбінації, і найкраще за все визначається після обговорення з дуже досвідченим клініцистом і мікобактеріальними референс-підрозділами НРА.

9.4.2. РЕКОМЕНДАЦІЯ

Р78 Пацієнтів з іншим хіміорезистентним ТБ, ніж МР ТБ, слід лікувати під наглядом лікаря-спеціаліста з належним досвідом ведення таких випадків. Оптимальний режим медикаментозного лікування наведений у табл. 31.

Табл. 31. Рекомендовані режими медикаментозного лікування медикаментозно-резистентного ТБ без мультирезистентності

Препарат, до якого виявлена резистентність	Початкова фаза	Фаза
S	2RHZE	4RH
H, відома до лікування	2RZSE	7RE
H, відома після початку лікування	2RZE	10RE
Z	2RHE	7RH
E	2RHZ	4RH
R (тільки якщо підтверджена окрема резистентність)	2HZE	16HE
S+H	2RZE	10RE
Інші	Індивідуально	
Система скорочених позначень препаратів наведена у Додатку D		

Коментар робочої групи: *У рекомендаціях* ***ВООЗ «Guidelines programmatic management of multiresistant tuberculosis, 2008*** *лікування в розділі моно- і полірезистентності більш інтенсивне*

Моно- і полірезистентість мікробактерії туберкульозу

Загальні підходи

ВООЗ не рекомендує направляти зусилля на діагностику моно- і полірезистентності МБТ. Проте, ця резистентність виявляється під час діагностування хворих на МР ТБ. Лікування хворих з моно- та полірезистентністю МБТ із застосування стандартних режимів ХТ 1 та 2 кат. пов'язується з підвищенням ризику невдачі лікування або розширення медикаментозної резистентності МБТ. Проте, вірогідність такого ризику є низька і більшість хворих з моно- і полірезистентністю виліковуються за допомогою стандартних короткострокових режимів ХТ. Якщо моно- і полірезистентність були діагностовані, то слід застосовувати режими ХТ, які враховують дані ТМЧ.

Вплив на реєстрацію випадку туберкульозу

Якщо в режимі ХТ були проведені незначні зміни (без ризику поширення медикаментозної резистентності МБТ, що вимагає призначення стандартного режиму ХТ за 4 кат.), випадок ТБ не змінюється і пацієнт продовжує лікування в категорії, де він зареєстрований. Цей режим розглядається як модифікований режим для 1 або 2 кат. Ці зміни у режимі ХТ повинні бути відмічені в секції "Коментарі" в журналі реєстрації випадків ТБ в районі (ТБ 03), оскільки подовжується тривалість лікування на визначений час.

Лікування хворих з моно- та полірезистентними штамами мікробактерії туберкульозу

Якщо прийняте рішення змінити стандартний режим ХТ, необхідно обирати найбільш ефективний режим на початку цього лікування для того, щоб забезпечити високу вірогідність виліковування. Крім того, при прийняття такого рішення необхідно бути впевненим у високій якості роботи лабораторії та достовірності результатів ТМЧ. У таблиці наведені режими ХТ для різних варіантів резистентності МБТ.

Режими, наведені в таблиці, побудовані з урахуванням того, що до піразинаміду проводили ТМЧ. Якщо до піразинаміду не проводили ТМЧ, то не можна керуватися припущенням, що до цього препарату МБТ чутливі. Слід керуватися тим, що МБТ резистентні до піразинаміду і обирати рекомендуємий режим ХТ для резистентності до комбінації препаратів з піразинамідом. Проте, піразинамід може бути додатковим препаратом у режимі, оскількі є досвід ефективного застосування цього препарату в даній ситуації.

Рекомендовані режими хіміотерапії при моно- та полірезистентності (при надійних лабораторних результатах)

Варіант резистентності	Запропонований режим	Мінімальна тривалість лікування (місяці)	Пояснення
H (± S)	R, Z та E	6–9	У хворих, що продовжують виділяти МБТ або з поширеним процесом до вказанного режиму приєднують фторхінолони
H та E	R, Z та фторхінолони	9–12	У хворих, що продовжують виділяти МБТ або з

			поширеним процесом до вказаного режиму приєднують препарат із 4-ї групи. В цих випадках застосовують більш тривале лікування (12 міс)
R (± S)	H, E та фторхінолони, плюс 2 місяці Z	12–18	У хворих, що продовжують виділяти МБТ або з поширеним процесом до вказаного режиму приєднують ін'єкційний препарат із групи аміноглікозидів. В цих випадках застосовують більш тривале лікування (18 міс)
R та E (± S)	H, Z, фторхінолони, плюс ін'єкційний препарат в перші 2–3 місяці	18	Більш тривале лікування (6 місяців) ін'єкційним препаратом може підсилити режим терапії у пацієнтів з поширеним туберкульозним процесом
R та Z (± S)	H, E, фторхінолони, плюс ін'єкційний препарат в перші 2–3 місяці	18	Більш тривале лікування (6 місяців) ін'єкційним препаратом може підсилити режим терапії у пацієнтів з поширеним туберкульозним процесом
H, E, Z (± S)	R, фторхінолони, плюс препарат II ряду для перорального прийому, плюс ін'єкційний препарат в перші 2–3 місяці	18	Більш тривале лікування (6 місяців) ін'єкційним препаратом може підсилити режим терапії у пацієнтів з поширеним туберкульозним процесом

В таблиці наведені переважно 4-компонентні режими ХТ. При тяжкому поширеному ТБ та торпідною динамікою процесу доцільно застосовувати 5-компонентні режими за рахунок приєднання ще одного препарату II ряду із 4-ї групи.

Розширення медикаментозної резистентності мікробактерії туберкульозу

Оскільки від моменту забору матеріалу до отримання результатів ТМЧ проходить досить тривалий час, можна очікувати розширення медикаментозної резистентності МБТ, якщо пацієнт фактично приймав один дієвий препарат (до решти визначили резистентність). Розширення резистентності МБТ можна очікувати також і у тому разі, якщо пацієнт фактично отримував 2 дієвих препарати залежно від їх комбінації. Піразинамід не є препаратом, який в парі з іншим попереджає розвиток медикаментозної резистентності. Якщо пацієнт фактично приймав рифампіцин та ізоніазид (при резистентності до ізоніазиду і етамбутолу), може розвинутись резистентність до рифампіцину. Надзвичайно важливо провести аналіз лікування і встановити комбінацію дієвих препаратів та проміжок часу, протягом якого пацієнт їх приймав.

Результати тесту медикаментозної чутливості і тактика лікування

Результати ТМЧ, які спонукали до зміни стандартного режиму ХТ, можуть не точно віддзеркалювати мікробну популяцію на час прийняття цього рішення, оскільки від моменту забору матеріалу для культурального дослідження пройшов досить тривалий час. Режими, що наведені в таблиці, ґрунтуються на припущенні, що мікробна популяція не змінилась за цей період. Тому при неефективності цих режимів слід пам'ятати, що у пацієнта за цей період могла розширитись медикаментозна резистентність МБТ і навіть розвинутись мультирезистентність.

Якщо у пацієнта, який отримував стандартний 4-компонентний режим ХТ HREZ, визначили полірезистентність МБТ від початку лікування, наприклад до HE, при цьому не проводили ТМЧ до Z, і в нього продовжувалось бактеріовиділення наприкінці подовженої ІФ (3 міс.), припускають, що в нього розвинулась мультирезистентність. Пацієнта переводять в 4 кат. та призначають стандартний режим ХТ для 4 кат.

Коментар робочої групи:
Загальні питання щодо дефініцій, діагностики, лікування, обліку хіміорезистентного ТБ доцільно узяти з базового видання ***ВООЗ 2008 р.:WHO. Guidelines for programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402***

ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ

Причини розвитку хіміорезистентного туберкульозу

Існують мікробіологічні, клінічні і програмні чинники розвитку медикаментозної резистентності при ТБ. Основною причиною розвитку даного феномену є виключно людський фактор. Хоча з позиції мікробіології резистентність – це результат генетичної мутації, в наслідок якої бактерії-мутанти набувають нечутливості до певного медикаментозного препарату. Неадекаватна чи непрвильно обрана схема ХТ призводить до того, що медикаментозно резистентний мутант стає домінантним у хворого на ТБ. В таблиці підсумовані поширені причини проведення неадекватної ХТ.

Короткострокова ХТ хворих, які інфіковані медикаментозно резистентними штамами, може призвести до збільшення медикаментозної резистеності, що називають ефектом «ампліфікації» короткострокового курсу ХТ.

Подальша передача мультирезистентних штамів на популяцію призводить до появи нових випадків МР ТБ.

Причини неадекватної протитуберкульозної хіміотерапії

Медичні працівники: неадекватні режими	**Препарати: неадекватне постачання/ якість**	**Пацієнти: неадекватний прийом ПТП**
Неправильні настанови і протоколи лікування хворих на ТБ	Низька якість (прострочені терміни зберігання)	Низька прихильність до лікування (дефекти ДОТ)
Недотримання настанов і протоколів лікування хворих на ТБ	Недоступнісит певних препаратів (відсутність на складі або нерегулярні поставки)	Недостатність інформації
Відсутність настанов і протоколів лікування хворих на ТБ	Погані умови зберігання	Відсутність засобів існування (недоступність бесплатного лікування)
Низький рівень знань лікарів	Неправильне дозування або комбінування	Відсутність транспортування пацієнтів Побічні реакції
Відсутній контроль за дотриманням стандартів лікування		Соціальні бар'єри (стигматизація, ризикова поведінка, шкідливі звички)
Погана організація та фінансування Національної програми протидії захворюванню на туберкульоз		Мальабсорбція (недостатня абсорбція з кишечнику) Порушення, що пов'язані з наркотичною залежністю

Стандартизоване лікування хворих з новими випадками лікування протягом основного курсу ХТ запобігає розвитку вторинної медикаментозної резистентності МБТ. Своєчасна діагностика хворих на МР ТБ легень та адекватне лікування запобігають передачі інфекції та виникненню нових випадків захворювання з первинною медикаментозною резистентністю.

Визначення поняття та дефініції

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) – це форма ТБ, при якій пацієнт виділяє МБТ, резистентні до одного або більшої кількості ПТП, що підтверджено лабораторним методом в ТМЧ.

Розрізняють наступні види медикаментозної резистентності МБТ:

Підтверджена монорезистентність – це ТБ у хворих, які виділяють МБТ з доведеною in vitro резистентністю до одного ПТП І ряду.

Підтверджена полірезистентність – це ТБ у хворих, які виділяють МБТ з доведеною in vitro резистентністю до більше ніж до одного ПТП І ряду, за виключенням одночасно до ізоніазиду та рифампіцину.

Підтверджена мультирезистентність – це ТБ у хворих, які виділяють МБТ з доведеною in vitro резистентністю МБТ як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину.

Розширена медикаментозна резистентність – резистентність МБТ одночасно до ізоніазиду, рифампіцину та до 2-х груп ПТП II ряду – аміноглікозидів та фторхінолонів.

При лабораторному підтвердженні МР ТБ пацієнти реєструються в 4 кат. диспансерного спостереження.

Первинна резистентність — це резистентність МБТ, яка виявлена у вперше діагностованих хворих, які ніколи не лікувались ПТП.

Початкова резистентність — це резистентність, яка виявлена у вперше діагностованих хворих, які лікувались ПТП не більш 4 тижнів.

Вторинна або набута резистентність — це резистентність, яка виявлена у хворих, які лікувались ПТП більш 4 тижнів.

При застосуванні стандартних режимів ХТ для 1 та 2 клінічної кат. монорезистентність МБТ мало впливає на результати лікування. Суттєве клінічне значення має мультирезистентність та розширена резистентність МБТ, тому виділяють особливу форму ТБ – мультирезистентний ТБ. Полірезистентність МБТ також знижує результати лікування, але значно в меншій мірі, ніж мультирезистентність.

(WHO 4th edition) Ризик мультирезистентного туберкульозу (РМР ТБ) – контактні з хворими на підтверджений випадок МР ТБ; невдача II курсу ХТ

Бактеріологія

Бактеріологічні дослідження, які проводять у хворих на МР ТБ, передбачають проведення бактеріоскопії мазка мокротиння і посівів. Дані методи повинні застосовуватись на початку лікування для підтвердження діагнозу ТБ і виявлення найбільш небезпечних щодо передачі інфекції пацієнтів (з позитивним результатами бактеріоскопії мазка мокротиння).

Підтвердженням конверсії мокротиння – це 2 послідовно отриманих негативних мазка мокротиння та культурального дослідження з інтервалом в 30 днів. Для діагностики та моніторингу лікування хворих на МР ТБ використовують 2 бактеріологічних метода (мікроскопія мазка мокротиння та культуральне дослідження).

Випадок туберкульозу з позитивними результатами бактеріологічного дослідження на початку лікування за 4 кат.: як мінімум одне позитивне культуральне дослідження або одне позитивне мікроскопічне дослідження, яке було виконано із зразків, отриманих протягом 30 днів до або через 1-7 днів після початку лікування за 4 кат.

Реєстрація випадку на основі попередньої хіміотерапії

Наведена нижче класифікація груп реєстрації базується виключно на попередньому лікуванні і не передбачає встановлення причин розвитку медикаментозної резистентності. Належність до 4 кат., що базується на даному принципі, передбачає виявлення на момент реєстрації в мокротинні пацієнта збудника МР ТБ або тільки припущення щодо МР ТБ.

- **Новий випадок МР ТБ/РРТБ.** Пацієнт, який ніколи не отримував протитуберкульозне лікування, або лікувався менше 1 місяця. (Визначення цього випадку здійснюють за результатами ТМЧ із зразка мокротиння, узятого на початку лікування за 1 клінічною кат.).
- **Пацієнт МР ТБ/РРТБ, раніше лікований тільки ПТП I ряду**

- **Пацієнт МР ТБ/РРТБ, раніше лікований із застосуванням ПТП II ряду.** Пацієнт 4 клінічної кат., який лікувався 1 та більше місяців одним та більшою кількістю ПТП II ряду з або без ПТП I ряду.

Результати лікування для РМР ТБ, МР ТБ, РРТБ

Наведені нижче результати лікування базуються на моніторингу мазків мокротиння та посіву. Результати лікування для 4 кат. заносяться в форму ТБ 01, журнал реєстрації хворих 4 кат. (ТБ 03) та в річний звіт про результати лікування хворих **4 кат.** (ТБ 08):

- **Вилікування.** Пацієнт, який завершив лікування за 4 кат. і має як мінімум 5 послідовних негативних культуральних дослідження, які виконані із зразків, узятих із інтервалом не менше 30 днів протягом останніх 12 місяців лікування. Якщо тільки одне культуральне дослідження буде позитивним протягом цього періоду і при цьому відсутні клінічні ознаки прогресування захворювання, пацієнт може вважатися вилікуваним за умови, якщо від моменту цього культурального дослідження буде як мінімум три послідовних негативних результатів цих досліджень, взятих з інтервалом не менше 30 днів.

- **Завершене лікування.** Пацієнт, який завершив курс лікування за 4 кат., проте не відповідає критеріям вилікування через відсутність результатів бактеріологічного дослідження (або виконано менше 5 культуральних досліджень протягом останніх 12 місяців лікування).

- **Помер.** Пацієнт 4 кат., який помер від будь-якої причини протягом курсу лікування випадку МР ТБ.

- **Невдача.** Невдачу лікування реєструють, якщо у пацієнта визначають 2 або більше позитивних із 5-ти культуральних досліджень протягом останніх 12 місяців лікування, або якщо результат 1 із 3 фінальних культуральних досліджень є позитивним. (Невдачу лікування реєструють також у випадку припинення лікування через відсутність клінічного ефекту або тяжкі побічні реакції. Цей результат може бути виділений окремо для субаналізу).

- **Перерване лікування.** Пацієнт 4 кат., який перервав лікування на 2 або більше місяців (послідовно) за будь-яких причин.

- **Переведений.** Пацієнт 4 кат., який був переведений в іншу адміністративну територію і результати його лікування невідомі.

Когортний аналіз

Для проведення адекватного когортного аналізу у всіх пацієнтів, які відповідають діагностичним критеріям 4 кат., необхідно зареєструвати три дати, які внесені в облікову форму ТБ 01:

Дата першої реєстрації випадку ТБ (отримують з районного журналу реєстрації хворих на типовий туберкульоз ТБ 03)Дата реєстрації в 4 кат. Дата початку лікування за 4 кат.

Когорта пацієнтів, які ліквувалися за 4 кат., визначається як група хворих, які включені в дану категорію и розпочавших відповідну ХТ за певний період часу. Ця когорта включає підгрупу із загальної кількості хворих на ТБ, які внесені в реєстр за 4 кат., дійсно розпочавших лікування за даною категорією за певний період часу. Адекватний аналіз обліку всіх пацієнтів, які відповідають критеріям зарахування в 4 кат., потребує обліку 3-х дат.

1. Дата початкової реєстрації випадку захворювання ТБ (в загальному реєстрів хворих на ТБ)
2. Дата реєстрації в якості пацієнта 4 кат.
3. Дата початку лікування за 4 кат.

Когортний аналіз реєстрації в 4 кат. – це оцінка кількості пацієнтів, які зареєстровані в категорії, та кількості хворих, які розпочали лікування.

Рекомендований час для когортного аналізу лікування віддзеркалює значну тривалість режимів ХТ за 4 кат. Когортний аналіз слід проводити після 24 місяців і повторювати через 36 місяців після початку лікування останнього пацієнта в когорті. Цей аналіз виконується через 24 місяців через те, що більшість пацієнтів вже завершить лікування, що дозволить визначити попередні дані за частотою виліковування. Деякі пацієнти можуть продовжувати лікування довше ніж 24 місяці, тому когортний аналіз повторюють через 36 місяців після того, як останній пацієнт в когорті розпочав лікування. 36-місячна оцінка результатів лікування – це фінальний когортний аналіз лікування.

У всіх пацієнтів, які зараховані в 4 кат., слід визначати перший результат лікування для звітно-облікових форм. Проте можна враховувати і наступні результати лікування пацієнтів, за якими систематично спостерігають. (Наприклад, пацієнт, який перервав лікування як новий випадок за 4 кат. і повернувся через 14 місяців, має бути зареєстрований знову в 4 кат. та лікуватися як п**ацієнт “раніше лікований із застосуванням протитуберкульозних препаратів ІІ ряду”.** Цей пацієнт отримує фінальний результат як “перерва” в когорті, в якій він був спочатку зареєстрований, а потім “вилікуваний” в іншій когорті при повторному лікуванні в 4 кат.). Пацієнти, які продовжують лікування на кінець періоду зазначеному когортним аналізом, мають бути віднесеними до таких, що “продовжують лікування”.

Реєстраційні групи хворих 4 кат. згідно анамнезу попереднього лікування або результатів когортного аналізу попереднього лікування:

Новий випадок. Пацієнти, які ніколи не отримували протитуберкульозне лікування або лікувалися менше ніж 1 місяць. Ця група, включає пацієнтів, в яких за результатами ТМЧ із зразка мокротиння, узятого на початку лікування (0-30 днів) за 1 клінічною кат., визначили мультирезистентність МБТ і ці хворі переведені в 4 кат.

Рецидив. Пацієнти, в яких визначають активацію туберкульозного процесу, які раніше хворіли на ТБ, завершили ОКХТ та вважалися вилікуваними. В них діагностовано МР ТБ за результатами ТМЧ від початку лікування (0-30 днів) за 2 кат. і ці хворі переведені в 4 кат.

Лікування після перерви. Пацієнти, які повернулись до лікування після перерви 2 та більше місяців, а потім в них діагностовано МР ТБ за результатами ТМЧ від початку лікування за 2 кат. і ці хворі переведені в 4 кат.

Лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії. Пацієнти, у яких вперше діагностовано МР ТБ з мокротиння, яке відбиралося при моніторингу лікування за 1 кат. при збереженій чутливості на початку лікування.

Лікування після невдачі повторного курсу лікування. Пацієнти, у яких вперше діагностовано МР ТБ з мокротиння, яке відбиралося при моніторингу лікування за 2 кат. при збереженій чутливості на початку лікування.

Переведений. Пацієнти 4 кат., які були переведені з іншої адміністративної категорії для продовження лікування випадку МР ТБ. Їх результати слід направити в місце їх попереднього лікування для внесення їх в когорту, де вони розпочали лікування за 4 клінічною кат. Цих пацієнтів виключають із квартальних звітів когортного аналізу.

Інші. Пацієнти 4 кат., які не відповідають категоріям наведених вище дефініцій. Ця група включає пацієнтів 4 кат., у т.ч. хронічних хворих на ТБ, які раніше лікувалися поза стандартними схемами з використанням ПТП І та ІІ рядів без ефекту, з перервами тощо.

ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ МУЛЬТИРЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Лабораторна діагностика

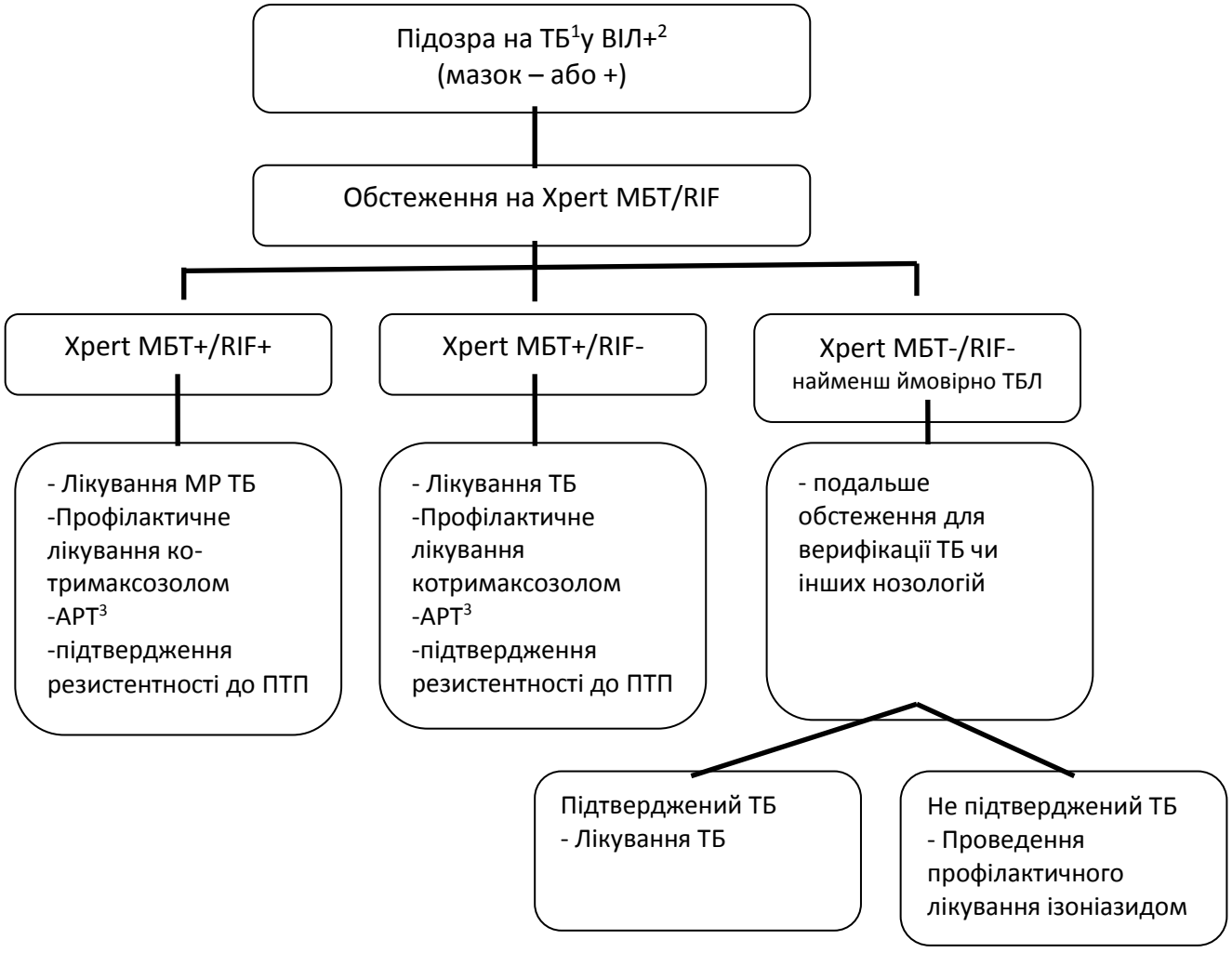
Мікроскопія

Мікроскопія мазка мокротиння на КСБ не дозволяє розрізнити ні життєздантні та нежиттєздатні M. tuberculosis, ні мікроорганізми, чутливі та резистентні або мікроорганізми, що належать до різних штамів M. tuberculosis. Значення мікроскопії для МР ТБ обмежується можливістю визначення найбільш заразних пацієнтів, сортування зразків мокротиння для різних алгоритмів культурального дослідження і ТМЧ. Подальше отримання росту підтверджує те, що КСБ були дійсно МБТ, а не контамінацією матеріала. Оскільки мікроскопія мазка мокротиння на КСБ не дозволяє розрізнити живі і неживі МБТ, то значення цього методу для моніторингу лікування і визначення неефективності лікування є обмеженим. Наприклад, при ефективному лікуванні мазки мокротиння можуть бути позитивними, а посіви негативними, що дозволяє припустити, що виявлені мікроорганізмі в мазках не були живими. Однак слід мати насторогу щодо таких пацієнтів і вважати їх потенційно заразними з можливим прогресуванням процесу.

Коментар робочої групи: діагностика швидкими тестами (Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test 2011)

При підозрі ТБ у ВІЛ-інфікованих доцільно використання GeneXpert як первинне обстеження на ТБ

Алгоритм діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих за допомогою GeneXpert



1. Серед дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, підозра на ТБ виникає при наявності будь-якого з нижче наведених симптомів: кашель, лихоманка, втрата ваги і нічний піт. Серед дітей, які живуть з ВІЛ, підозра на ТБ виникає при наявності будь-якого з нижче наведених симптомів: уповільнення набору маси тіла ваги, підвищена температура, кашель, або контакти з хворими на ТБ в анамнезі.
2. У всіх осіб з невідомим ВІЛ-статусом, тестування на ВІЛ повинно проводитися відповідно до національних керівних принципів. У пацієнтів з ВІЛ-негативним або невідомим ВІЛ статусом (наприклад, внаслідок відмови), підозра на ТБ визначається відповідно до національних керівництв. Людина з невідомим ВІЛ-статусом може бути класифікована як ВІЛ-позитивна, якщо є вагомі клінічні ознаки ВІЛ-інфекції.
3. Всі хворі на ТБ, які живуть з ВІЛ, мають право на АРТ незалежно від числа лімфоцитів CD4.В першу чергу розпочати лікування ТБ, протягом перших 8тижнів лікування розпочати АРТ. Див. АРТ протоколи.

К

ВООЗ 2008 р.: WHO. Guidelines for programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402

Культуральне дослідження

Якість роботи лабораторії набуває вирішального значення. Тривале транспортування матеріалу, надмірна або недостатня деконтамінація, неякісне живильне середовище або непрвильна температура інкубації можуть негативно впливати на результати посіву. Лабораторні погрішності, такі як неправильне маркування або перехресга контамінація зразків в наслідок утворення аерозолі, можуть призводити до хибно-позитивних або хибно-негативних результатів посіву. Тому результати лабораторних досліджень завжди слід співсталяти з клінічними даними, а сумнівний тест при необхідності повторювати. Мізерний ріст при посіві мокротиння (менше ніж 10 колоній) слабо корелює з клінічним прогнозом; інтерпретація такого тесту потребує обережності, сособливо коли такий результат був отриманий одноразово. Однак стійко позитивні результати посіву або будь-який позитивний результат при погіршенні клінічних даних слід розшлядати як достовірні.

Ідентифікація M. tuberculosis

Більшість мікобактерій, які виділені від хворих в країнах з високою поширеністю ТБ, є саме M. tuberculosis. Частота виявлення нетуберкульозних мікобактерій суттєво варіює в різних країнах і більш характерна для ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Якщо немає туберкульозної природи виділенного штаму мікобактерій, якому притаманні фенотипічні особливості резистентності до препаратів І ряду, то пацієнт може мати не медикаментозно резистентний ТБ, а інфікування нетуберкульозними мікобактеріями. Лікування таких форм захворювання суттєво відрізняєтьчя від ХТ медикаментозно резистентного ТБ або МР ТБ. Лабораторії, які забезпечують виконання програм контролю за ТБ, повинні проводити ідентифікацю M. tuberculosis як мінімум двома біохімічними методами.

Тест медикаментозної чутливості

Виявлення і лікування хворих з високим ризиком або МР ТБ можуть сприратися на різні стратегії. Тест медикаментозної тутливості (ТМЧ) in vitro має ключове значення для всіх цих стратегій. Ці рекомендації наполеглево рекомендують обирати статегію, на підставі якої рішення про схему лікування пацієнта приймається на основі ТМЧ, до якого має бути забезпечний доступ.

Існують різні методи тестування медикаментозної чутливості. Класичний фенотипічний метод передбачає культивування M. tuberculosis в поживному середовищі, що містить лікарські препарати, які затримують їх ріст. Фенотипічний метод дозволяє визначити медикакментозну резистентність, не зважаючи на її механізм виникнення та молекулярні основи. Фенотипічний ТМЧ може виконуватись як приямий і непрямий тест на твердому поживному середовищі. При прямому методі інокуляцію концентрованого зразка здійснюють безпосередньо на живильному середовищі, яке містить препарати , та середовищі без препаратів. При непрямому методі інокуляцію здійснюють чистою культурою M. tuberculosis. Непрямий метод був широко валідованим і на даний час рекомендується як „золотий стандарт" ТМЧ. Найбіль поширеними є три методи ТМЧ: метод пропорцій, абсолютних концентрацій і співвідношення резистентності. Декілка раундів виконання цих тестів в умовах супранаціональної лабораторії не виявили різниці між цими трьома методами при ТМЧ до ПТП І ряду. Для тестування чутливості до ПТП ІІ ряду буди вивчені два методи – на рідкому живильному середовищі і метод пропорцій на твердому. Метод абсолютних концентрацій та співвідношення резистентності не валідований для ТМЧ до ПТП ІІ ряду. На даний час методологія ТМЧ сприається на консенсус щодо надійності та відтворюваності і критичні концентрації для різних методик, які можна знайти в документах ВООЗ щодо раціонального використання ТМЧ до ПТП ІІ ряду.. Молекулярні методи виявляють генетично детерміновану резистентність швидше, ніж фенотипічні методи. Більшість генотипічних методів передбачають два кроки. Перший - ампліфікацію молекули нуклеїнової кислоти таким методом, як полімеразно-ланцюгова реакція, який заснований на ампліфікації фрагменту геному M. tuberculosis, який який ушкоджений в резистентних штамах. Другий крок- ампліфікація продукту (амплікону) і визначення специфічної мутації, яка корелює з резистентністю. Нові технології наразі швидко розвиваються.

Обмеження тесту медикаментозної чутливості мікробактерії туберкульозу

Точність результату ТМЧ, який виконується в лабораторії 3-го рівня під належним контролем якості, варіює для різних ПТП: від високої точності до ізоніазиду та рифампіцину до менш високої до стрептоміцину та етамбутолу.
Точність результатів тесту до ПТП ІІ ряду значно менша, ніж до ПТП І ряду через те, що критичні концентрації цих препаратів в ТМЧ мало відрізняються від мінімальної інгібуючої концентрації цих препаратів у відношенні МБТ. Проведення ТМЧ до фторхінолонів, аміноглікозидів і поліпептидів в різних лабораторіях показало хорошу надійність і відтворюваність. Дані про надійність і відтворюваність результатів ТМЧ до іших препаратів ІІ ряду є обмеженими.
Клініцисту необхідно інтерпретувати результати ТМЧ з урахуванням його обмежень. ТМЧ дає можливість визначити вірогідно ефективні препарати для лікування хворих на МР ТБ. Препарати, до яких визначають чутливість МБТ, більш ефективні, ніж препарати, до яких визначають резистентність. Коли отримані суперечливі результати ТМЧ та клініко-лабораторних даних, вони повинні інтерпретуватись тільки лікарем, який має досвід лікування хворих на МР ТБ.

Пріоритети у виборі препаратів, до яких ставлять тест медикаментозної чутливості в першу чергу:
- рифампіцин та ізоніазид;
- етамбутол, стрептоміцин;
- піразинамід (якщо доступні системи з рідким середовищем);
- канаміцин (або амікацин) та капреоміцин;
- фторхінолони (ті, що використовують в схемах лікування);
- етіонамід/протіонамід, ПАСК, циклосерин*

* ВООЗ не рекомендує проводити ТМЧ до цих препаратів, оскільки точність результатів ТМЧ для цих препаратів найнижча.

Час, необхідний для отримання результату тесту медикаментозної чутливості
Час для отримання росту МБТ та їх ідентифікації становить 3-8 тижнів на твердому середовищі та 1-2 тижні – на рідкому. ТМЧ для МБТ займає 2-4 тижні на твердому середовищі та 1 тиждень – на рідкому.

Загальні підходи до лікування хворих на МР ТБ

Основні схеми лікування хворих на МР ТБ:
– стандартизоване лікування з подальшим переходом на індивідуалізоване лікування залежно від результатів ТМЧ;
– індивідуалізоване лікування за даними ТМЧ;
– емпіричне лікування з огляду на ймовірну резистентність у відомого джерела інфекції з подальшим переходом на індивідуалізоване лікування залежно від результатів ТМЧ.
Стандартизоване лікування
Схеми розробляються на підставі репрезентативних даних про медикаментозну резистентність у різнихї категорій хворих при відсутності індивідуальних даних ТМЧ. Проте, підозра на МР ТБ завжди має супроводжуватися проведенням ТМЧ у конкретного пацієнта.
Всі пацієнти, включені на стандартизоване лікування, лікуються за однаковою схемою до отримання результатів ТМЧ.
Емпіричне лікування
Кожна схема лікування підбирається індивідуально на підставі попереднього досвіду протитуберкульозного лікування з урахування репрезентативних даних про медикаментозну резистентність.
Індивідуалізоване лікування
Кожний режим лікування базується на досвіді попереднього лікування хворого та індивідуальних результатах ТМЧ.

Класи протитуберкульозних препаратів

Традиційно ПТП поділяються на препарати I та II ряду. Проте, в лікуванні хворих на МР ТБ використовують альтернативну класифікацію, яка заснована на активності, доведеній ефективності та досвіді застосування ПТП, що дозволяє формувати режим ХТ. Різні групи ПТП наведені в таблиці.

Альтернативний метод групування протитуберкульозних препаратів

Групи	**Препарати (абревіатура)**
Група 1 – оральні ПТП I ряду	Ізоніазид (H), Рифампіцин (R), Етамбутол (E), Піразинамід (Z) Рифабутин (Rfb)[1]
Група 2 – ін'єкційні ПТП	Стрептоміцин (S), Канаміцин (Km), Амікацин (Am), Капреоміцин (Cm)
Група 3 – фторхінолони	Офлоксацин (Ofx), Левофлоксацин (Lfx), Моксифлоксацин (Mfx), Гатифлоксацин (Gfx)
Група 4 – оральні бактеріостатичні ПТП II ряду	Етіонамід (Et), Протіонамід (Pt), Циклосерин (Cs), Терізідон (Trz) , Парааміносаліцилова кислота (PAS), Тіоацетазон (Th) [2]
Група 5 – препарати з невстановленою ефективністю (не рекомендовані ВООЗ для рутинного призначення хворим з МР ТБ)	Клофазимін (Cfz), Амоксоцилін/клавуланова кислота (Amx/Clv), Кларитроміцин (Clr), Лінезолід (Lzd) Тіоацетазон (Thz), іміпінем/циластин (Imp/Cln), високі дози ізоніазида

Примітка:

[1] Рифабутин не відноситься до основний препаратів I ряду. Він призначається пацієнтам, які отримують інгібітори протеаз.

[2]Тіоацетазон повинен використовуватись тільки у ВІЛ-негативних хворих і в останню чергу з переліку препаратів, перерахованих в 4 групі.

Вибір препаратів для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз

ПТП поділені на 5 груп. Послідовність цих 5 груп препаратів базується на активності у відношенні МБТ, доведеній ефективності та досвіді застосування.

Група 1 – Оральні протитуберкульозні препарати I ряду. Група 1 – це активні у відношенні МБТ та добре переносимі ПТП. Їх застосовують у випадку чутливості до них у ТМЧ або за даними попереднього лікування, яке доводить їх клінічну ефективність. Підвищення дози ізоніазиду при визначенні до нього резистентності в низькій концентрації не доцільно. Ізоніазид не слід включати в схеми лікування при визначенні до нього резистентності МБТ. Нові рифампіцини (рифабутин, рифапентин) неефективні при визначенні резистентності до рифампіцину в ТМЧ.

Група 2 – Ін'єкційні протитуберкульозні препарати. Препарати 2 групи слід призначати усім пацієнтам, якщо до них визначають чутливість МБТ в ТМЧ або їх клінічну ефективність. Якщо визначають чутливість до стрептоміцину, слід надавати перевагу цьому препарату з групи аміноглікозидів. Канаміцин або амікацин є наступними препаратами вибору через їх низьку вартість та високу ефективність. Амікацин має 100% перехресну резистентність з канаміцином. Якщо визначають резистентність МБТ до стрептоміцину та канаміцину, слід застосвувати капреоміцин.

Група 3 – Фторхінолони. Препарати цієї групи слід призначати за даними ТМЧ. За активністю у відношенні МБТ *in vitro* та на тваринних моделях фторхінолони розподіляються наступним чином: моксифлоксацин = гатіфлоксацин > левофлоксацин > офлоксацин = ципрофлоксацин. Отже, моксифлоксацин та гатіфлоксацин високо активні у відношенні МБТ, левофлоксацин – високоактивний, офлоксацин та ципрофлоксацин – менш активні.

Група 4 – Оральні протитуберкульозні препарати II ряду з бактеріостатичною дією. Препарати цієї групи додають до режиму ХТ на підставі даних чутливості МБТ, анамнезу попереднього лікування, ефективності цих препаратів, переносимості та їх вартості.

Група 5. Препарати групи 5 не рекомендуються, як правило, до рутинного застосування при лікуванні хворих на МР ТБ через недостатній клінічний досвід їх застосування та не доведену в рандомізованих дослідженнях ефективність. Їх призначають у разі розширеної медикаментозної резистентності МБТ, коли неможливо забезпечити адекватний режим ХТ з препаратів групи 1-4.

Основні принципи лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та побудови режиму

хіміотерапії

Принцип	Коментарі
1. Застосовувати 4 ПТП II ряду, які з найвищою вірогідністю можуть бути ефективними і піразинамід в інтенсивну фазу лікування	Ефективність лікарських засобів підтверджується декількома факторами: а) результати ТМЧ показують чутливість; б) немає інформації невдалого лікування із залученням даного препарату при відсутності ТМЧ; в) не підтверджено близького контакту з хворим з резистентністю до цього препарату при відсутності ТМЧ.
2. Режими ХТ для лікування хворих з новими випадками МР ТБ повинні включати як мінімум піразинамід, фторхінолон, препарат з групи ін'єкційних, етіонамід/протіонамід і циклосерин або ПАСК якщо не може бути застосований циклосерин	У хворих, які раніше лікувалися з приводу МР ТБ, використовують препарати, до яких з найбільшою вірогідністю збережена чутливість.
3. Етамбутол та препарати 5 групи не слід застосовувати в стандартних режимах ХТ 4 кат.	Етамбутол застосовують лише у разі визначення чутливості до нього.
4.Препарати групи 5 можуть застосовуватись, але не в стандартних режимах ХТ	

The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. WHO 2013

ВООЗ випустила тимчасове керівництво з використання бедаквіліна, першого нового препарату для лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю за останні 40 років, який отримав прискорене схвалення FDA. ВООЗ зробила безпрецедентний крок, випустивши тимчасові рекомендації з використання препарату, грунтуючись на результатах проведеної фази IIb клінічних випробувань.

За оцінками ВООЗ, щорічно до півмільйона людей захворюють на туберкульоз з множинною лікарською стійкістю (МР-ТБ). У існуючих схем лікування МР-ТБ є ряд серйозних недоліків: лікування триває 20 місяців і більше, вимагає щоденного прийому препаратів, які більш токсичні, менш ефективні, і набагато дорожче, ніж ті, які використовуються для лікування чутливого ТБ. Світова статистика свідчить, що виліковуються менше половини всіх пацієнтів, які починають терапію МР-ТБ.

Тимчасове керівництво ВООЗ дає рекомендації по включенню бедаквіліна в комбіновану терапію МР-ТБ відповідно до існуючого Керівництва ВООЗ з програмного ведення лікарсько-стійкого ТБ, оновленого в 2011 році, і перераховує умови, які повинні бути дотримані при використанні бедаквіліна для лікування дорослих з МР-ТБ.

П'ять основних рекомендацій:

Ефективний моніторинг лікування: необхідно ретельно стежити за ефективністю та безпекою лікування, використовуючи протоколи лікування та інші нормативні документи, затверджені відповідними національними органами.

Правильне включення пацієнтів у програми лікування: бедаквілін повинен використовуватися з особливою обережністю у людей старше 65 років і людей, інфікованих ВІЛ. Використання у вагітних жінок і дітей не рекомендується.

Інформована згода: пацієнти повинні бути повністю обізнані про потенційну користь і шкоду нового препарату і дати інформовану згоду на початок лікування.

Дотримання рекомендацій ВООЗ: повинні дотримуватися всі принципи, на яких засновані рекомендовані ВООЗ схеми лікування МР-ТБ, зокрема, включення чотирьох ефективних препаратів другого ряду. Відповідно до загальних принципів протитуберкульозної терапії, бедаквілін не повинен включатися в схему з препаратами, які раніше показали неефективність.

Система фармаконагляду і керування побічними ефектами: повинні дотримуватися суворі заходи фармаконагляду для раннього виявлення та належного лікування побічних реакцій, а також для визначення потенційної взаємодії з іншими препаратами.

Коментар робочої групи:

ВООЗ 2011 р.:WHO. Guidelines for programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/ 2011.6

Склад режимів лікування протитуберкульозними препаратами II ряду

Рекомендації

1. У лікуванні хворих на МР ТБ слід застосовувати препарат з групи фторхінолонів *(сильна рекомендація,* ⊕○○○ */дуже низька якість доказової бази*)**.**

2. У лікуванні хворих на МР ТБ слід застосовувати препарат з групи фторхінолонів пізнішого покоління *(умовна рекомендація,* ⊕○○○ */дуже низька якість доказової бази).*

3. У лікуванні хворих на МР ТБ слід застосовувати етіонамід (або протіонамід) *(сильна рекомендація,* ⊕○○○ */дуже низька якість доказової бази).*

4. У лікуванні хворих на МР ТБ в інтенсивній фазі[15] слід застосовувати чотири ПТП II ряду, які можуть бути ефективними (в тому числі парентеральний препарат), а також піразинамід *(умовна рекомендація,* ⊕○○○ */дуже низька якість доказової бази).*

5. У лікуванні хворих на МР ТБ режими лікування повинні включати принаймні піразинамід, фторхінолон, парентеральний препарат, етіонамід (або протіонамід), а також або циклосерин, або ПАСК (парааміносаліцилову кислоту), якщо циклосерин застосовувати неможливо *(умовна рекомендація,* ⊕○○○ */дуже низька якість доказової бази).*

Доказова база

Доказова база, використана для вирішення питань про те, які препарати слід застосовувати (з інформацією про їхні характеристики щодо ТМЧ або без такої інформації), та про кількість препаратів, що мають застосовуватися в режимах лікування хворих на МР ТБ, ґрунтувалася на дослідженнях, опублікованих у трьох масштабних систематичних оглядах (*27–29*). При проведенні всіх трьох оглядів здійснювався пошук у базах даних EMBASE та MEDLINE, а також у Кокранівській бібліотеці та в Інтернет-системі ISI Web of Science. Дослідження, опубліковані до 1970 року, та дослідження, що охоплюють тільки випадки ТБ з розширеною резистентністю (РРТБ), виключалися. Потім оглядачі об’єднали дані про окремих пацієнтів із досліджень, висвітлених у систематичних оглядах, на предмет проведення мета-аналізу.

Мета-аналіз включав 32 дослідження більш ніж з 9000 випадками лікування, автори яких були доступні для контакту та готові поділитися своїми даними (*30*). Хворі на РРТБ (N=410) були виключені, тому що режими їхнього лікування вважалися непорівнянними з режимами лікування інших хворих на МР ТБ. Охоплені когорти мали включати мінімум 25 суб’єктів, які лікувалися від МР ТБ, і один або декілька результатів лікування, що відповідали стандартним визначенням (*31*). Відсутні показники віку, статі, наявності ТБ в минулому, ступеню захворювання, ВІЛ-статусу та ТМЧ були прийняті умовно (>50% членів когорти мали виміряні значення цих змінних), але для способу чи результату лікування цього зроблено не було. Жодна з когорт не брала участі у рандомізованих контрольованих випробуваннях, тому якість доказової бази вважалася низькою або

[15] Інтенсивна фаза – це початкова частина курсу лікування, в якій застосовується парентеральний (ін’єкційний) препарат

дуже низькою. Хоча СШ в аналізі коригувалося на вік, стать, серологічний ВІЛ-статус, лікування від ТБ в минулому та ступінь захворювання, залишається ризик істотного упередження (певні препарати, можливо, застосовувалися тільки для пацієнтів з важчим ступенем захворювання). Серед інших обмежень – неповне визначення рецидиву, недостатнє представництво певних географічних регіонів, відсутність даних про деякі з вивчених змінних.

Результати цього аналізу не обов'язково можуть передбачати можливість узагальнення для всіх популяцій в умовах з високою або низькою поширеністю медикаментозної резистентності або з різними рівнями ресурсів. Тим не менш, результати аналізу надали найкращу доступну на даний час доказову базу для цієї групи для того, щоб сформувати рекомендації про склад режимів лікування.

Стислі висновки

Застосування препаратів, до яких, за наявними даними, штамп був чутливим, продемонструвало мінімальну вигоду порівняно з їхнім застосуванням без урахування характеристик чутливості. Таким чином, вибір препарату залежатиме від визначення медикаментозної чутливості штаму, виділеного у хворого або в осіб, хворих на МР ТБ, з якими він знаходився у близькому контакті, від попереднього застосування даного препарату для хворого, від частоти його застосування або зафіксованої фонової медикаментозної чутливості в даних умовах. Застосовуючи це спостереження до клінічної практики, важливо підкреслити невизначеність щодо відтворюваності та достовірності ТМЧ піразинаміду (і етамбутолу) (*32*), а також інших препаратів II ряду, ніж парентеральні препарати та фторхінолони (*33*).

Аналіз показав, що в інтенсивній фазі лікування режим із мінімум чотирьох препаратів, що, ймовірно, є ефективним, якщо його скориговано на клінічні коваріати, всі інші препарати, застосовувані як супутні, а також загальну кількість чутливих препаратів, застосованих протягом періоду лікування, асоціюється із статистично значущим максимумом вилікування, після якого йде горизонтальна ділянка.

Дані цього аналізу не показали, що якийсь парентеральний препарат II ряду – канаміцин, амікацин або капреоміцин – перевершує за ефектом будь-який інший. Ураховуючи низьку вартість, перевагу слід було б надати канаміцину. Замість канаміцину можна застосовувати амікацин. Під час аналізу з порівнянням пацієнтів, які вилікувалися або пройшли лікування, з пацієнтами, які не вилікувалися або знову захворіли, було показано, що капреоміцин є ефективним, якщо у хворого має місце резистентність до канаміцину. Застосовувати стрептоміцин для хворих на МР ТБ не рекомендується.

Фторхінолони виразно асоціювалися з вилікуванням, і цей ефект був більше вираженим для фторхінолонів пізнішого покоління (див. визначення у розділі «Довідкова інформація та методики»). Цей ефект був найвищим при застосуванні до штамів, відомих як чутливі. Тому фторхінолони слід застосовувати завжди, якщо немає значних протипоказань. Ципрофлоксацин використовувати не слід, навіть якщо він може мати певну протитуберкульозну дію (*34*).

Серед пероральних бактеріостатичних препаратів асоціація з вилікуванням була сильнішою щодо етіонаміду, ніж щодо циклосерину, а щодо циклосерину – сильнішою, ніж щодо ПАСК. Тому етіонамід або протіонамід слід завжди включати в режим лікування, якщо немає особливих протипоказань. Етіонамід продемонстрував незначний ефект у пацієнтів, які раніше проходили лікування від МР ТБ. Результати застосування ПАСК були найгіршими, показавши відсутність значної ефективності в основному аналізі. Тому застосовувати ПАСК рекомендується тільки в тому випадку, якщо потрібен додатковий препарат для забезпечення режиму з п'яти препаратів, якщо етіонамід або циклосерин неможливо застосовувати або якщо ці два препарати навряд чи будуть ефективні. Дані не дозволили порівняти результати застосування ПАСК один раз на день із результатами застосування ПАСК у поділених дозах або лікарські форми ПАСК: отже, рішення щодо призначення ПАСК повинні ґрунтуватися на балансі між тим, як її переносить пацієнт, і наявними ресурсами для дотримання доз.

Найгірші результати спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися препаратами групи 5, що пояснюється в основному викривленням. Коли аналізувався індивідуальний ефект амоксициліну/клавуланату,

клофазиміну, макролідів[16] та тіоцетазону, ніякої значущої асоціації з вилікуванням не спостерігалося. Окремий аналіз для лінезоліду та для ізоніазіду у великих дозах провести було неможливо, враховуючи малу кількість хворих, які лікувалися цими препаратами.

Піразинамід продемонстрував дещо сильнішу дію в одному з аналізів, де було внесено поправку на інший препарат, який приймався одночасно з піразинамідом. Етамбутол спричинив обмежене, але статистично значуще зниження ймовірності вилікування у хворих, які раніше не проходили лікування від МР ТБ. Як і у випадку з препаратами групи 5, цей ефект пояснювався викривленням, а не шкідливою дією етамбутолу.

Аналіз даних, проведений під час цього перегляду, приніс непереконливі результати щодо внеску етамбутолу та препаратів групи 5 у лікування хворих на МР ТБ, тож, як наслідок, вони не були включені в перелік препаратів, які утворюють рекомендований стандартний режим лікування від МР ТБ.

Принцип застосування додаткових препаратів при поширеному патологічному процесі не підтвердився даними, використаними в ході цього перегляду.

Оскільки хворі на РРТБ були виключені з аналізу, поточні рекомендації не обов'язково поширюються на цю підгрупу пацієнтів. Поки не буде отримано кращих доказів для визначення оптимальних режимів лікування цих хворих, слід дотримуватися тих самих принципів, які застосовувалися для розроблення режимів лікування хворих на МР ТБ, виходячи, де це можливо, з характеру ТМЧ кожного окремого хворого, особливо щодо фторхінолонів пізнішого покоління та парентеральних препаратів II ряду. Отже, всіх хворих на МР ТБ слід перевіряти на чутливість до цих двох класів препаратів.

Рекомендований склад режимів лікування препаратами II ряду для хворих на МР ТБ змінився порівняно з наведеними в екстреному оновленні за 2008 рік. У попередніх керівних принципах так само рекомендувалося розробляти режими лікування виходячи з відомих характеристик медикаментозної резистентності у країні чи у хворого, попереднього лікування хворого та препаратів, які зазвичай застосовуються у даній країні. Включення принаймні чотирьох препаратів з визначеною – або майже визначеною – ефективністю рекомендувалося раніше. Раніше рекомендований режим лікування складався з піразинаміду та/або етамбутолу, одного з фторхінолонів, одного парентерального препарату та пероральних бактеріостатичних препаратів II ряду. Вдаватися до застосування антибіотиків із групи 5 рекомендувалося тільки у випадку, якщо потрібні були додаткові препарати для доведення загальної кількості препаратів до чотирьох. У випадку поширеного патологічного процесу або невизначеної ефективності рекомендувалася більша кількість препаратів.

Зміни у рекомендаціях щодо складу режимів лікування порівняно з редакцією керівних принципів 2008 року

Екстрене оновлення, 2008 рік	Оновлення, 2011 рік
Застосовувати в інтенсивній фазі лікування мінімум 4 ПТП з визначеною або майже визначеною ефективністю	Застосовувати в інтенсивній фазі лікування мінімум 4 ПТП II ряду з імовірною ефективністю, а також піразинамід
Розглянути можливість застосування більшої кількості препаратів для хворих з поширеним патологічним процесом або невизначеною ефективністю	Не виявлено жодних доказів на підтримку застосування більш ніж 4 ПТП II ряду для хворих з поширеним патологічним процесом. Збільшення кількості препаратів II ряду в режимі лікування допускається, якщо ефективність деяких із цих препаратів невизначена
Режим лікування повинен включати піразинамід та/або етамбутол, один із	Режим повинен включати піразинамід, один із фторхінолонів, парентеральний препарат, етіонамід

[16] В аналізі розглядалися азитроміцин, кларитроміцин та рокситроміцин

фторхінолонів, один парентеральний препарат і пероральні бактеріостатичні ПТП II ряду (жодної переваги пероральним бактеріостатичним ПТП II ряду не надавалося)	(або протіонамід) і циклосерин або ПАСК, якщо циклосерин застосовувати неможна
Етамбутол може вважатися ефективним і включатися в режим, якщо ТМЧ підтверджує чутливість	Етамбутол можна застосовувати, але не включати в перелік препаратів, які утворюють стандартний режим лікування
Лікування препаратами групи 5 рекомендується тільки за умови, якщо необхідні додаткові препарати для збільшення загальної кількості препаратів до чотирьох	Препарати групи 5 можна застосовувати, але не включати в перелік препаратів, які утворюють стандартний режим лікування

Переваги

Рекомендації, наведені у цьому розділі, мають на меті підвищення ймовірності вилікування і зменшення ризику невдачі лікування, рецидиву та смерті. Рішення рекомендувати додатковий препарат до режиму в інтенсивній фазі лікування – з мінімум чотирьох препаратів, визначених під час аналізу – ґрунтувалося на думці фахівців. Воно спрямовано на захист від набуття додаткової резистентності, особливо у випадку невиявленої первинної резистентності до чотирьох препаратів, які вважалися ефективними, враховуючи недостовірний характер визначення медикаментозної чутливості щодо інших препаратів, ніж парентеральні препарати і фторхінолони. Оцінки ефектів фторхінолонів були, ймовірно, консервативними, враховуючи, що пацієнти, які лікувалися ципрофлоксацином, були включені до контрольної групи. Дослідження регіонарної мутації стимулятора інгібіну альфа, хоча й не оцінювалися у цьому перегляді, можуть визначати лікування шляхом виявлення штамів, резистентних до етіонаміду (*35*), але при цьому необхідно враховувати додаткові витрати.

Ризики

У міру того, як кількість препаратів у фазі продовження лікування збільшувалася з двох до п’яти, була помічена незначна прирісна тенденція щодо серйозних небажаних подій (СНП). Близько 14% пацієнтів, які приймали пероральні бактеріостатичні препарати, мали СНП, тоді як для інших оцінюваних препаратів ця цифра була набагато меншою (1-6%). Спостерігався зв'язок між загальною кількістю застосованих препаратів і ризиком СНП. В інтенсивній фазі лікування цей зв'язок не спостерігався. Ризик додаткового набуття резистентності є проблемою у випадках невизначеної резистентності до деяких із застосованих препаратів. Довгостроковий потенціал щодо СНП, особливо у дітей та для фторхінолонів пізнішого покоління, залишається невідомим. Проте, огляд Кокранівської бази даних на предмет оцінки фторхінолонів як додаткових або замінних препаратів у режимах лікування пацієнтів із медикаментозної чутливістю та медикаментозною резистентністю показав, що заміна фторхінолонами інших препаратів або додання їх до режиму лікування не має помітного впливу на настання СНП (*34*).

Значущість і пріоритети

Високу значущість було надано таким результатам, як запобігання смертності та передачі МР ТБ, а також зменшення потенціалу СНП в результаті довготривалого лікування. Як наслідок, був зроблений висновок про те, що довгострокове застосування фторхінолонів більш ніж компенсує більші витрати та будь-які можливі довгострокові СНП. Тому дана рекомендація є сильною. Хоча загалом віддається перевага фторхінолонам пізнішого покоління, окрема рекомендація щодо їхнього використання вважається умовною, а не сильною, тому що існує невизначеність щодо ризику СНП через довготривале застосування цих препаратів.

Тривалість режимів лікування протитуберкульозними препаратами II ряду

Рекомендації

1. У лікуванні хворих на МР ТБ рекомендується інтенсивна фаза тривалістю мінімум 8 місяців *(умовна рекомендація,* ⨁◯◯◯ */дуже низька якість доказової бази).*

2. У лікуванні хворих на МР ТБ, які раніше взагалі не проходили лікування від МР ТБ, рекомендується, щоб загальна тривалість лікування становила мінімум 20 місяців *(умовна рекомендація,* ⨁◯◯◯ */дуже низька якість доказової бази).*

Доказова база

Доказова база, що використовувалася для вироблення рекомендацій щодо тривалості лікування, ґрунтувалася на аналізі тих самих зібраних даних про окремих пацієнтів, які були описані вище у розділі 3. Усі дані були взяті з неекспериментальних досліджень, і якість доказової бази була визначена як дуже низька. Спроби контролювати систематичну помилку, пов'язану з вибором, та викривлення в цьому огляді навряд чи забезпечили внесення поправок на всі важливі чинники, і пацієнтами, які проходили довше лікування, можуть бути більш хворі особи. Пацієнти з РРТБ також виключалися з цього аналізу. Результати цього аналізу не обов'язково можуть передбачати можливість узагальнення для всіх популяцій в умовах з високою або низькою поширеністю медикаментозної резистентності або з різними рівнями ресурсів.

Стислі висновки

Аналіз надав докази зв'язку між успіхом лікування і загальною тривалістю лікування та тривалістю інтенсивної фази. Вивчення тенденції ВР для вилікування протягом послідовних місяців лікування дозволило визначити оптимальну мінімальну тривалість лікування в цілому та ІФ зокрема. ВР для вилікування з поправками сягнув максимуму при тривалості інтенсивної фази від 7,1 до 8,5 міс. Для загальної тривалості лікування максимум припадав на період від 18,6 до 21,5 міс. для хворих, які лікувалися від МР ТБ (27,6-30,5 міс.), але чіткої прирісної тенденції щодо цих пацієнтів не спостерігалося, а кількість спостережень була набагато меншою, ніж щодо тих, які раніше не проходили лікування від МР ТБ.

Співвідношення шансів на успіх лікування залежно від тривалості інтенсивної фази й загальної тривалості лікування

Тривалість інтенсивної фази лікування			**Загальна тривалість лікування [а]**		
Тривалість (місяців)	Кількість спостережень	СШ з поправкою [б] (ДІ 95%)	Тривалість (місяців)	Кількість спостережень	СШ з поправкою [б] (ДІ 95%)
1-2,5	308	1,0 (еталон)	6,0-12,5	743	1,0 (еталон)
2,6-4,0	1406	1,2 (0,5-2,9)	12,6-15,5	384	2,4 (1,5-3,6)
4,1-5,5	481	2,4 (1,3-4,3)	15,6-18,5	1646	4,6 (2,0-10,4)
5,6-7,0	377	3,7 (1,9-7,1)	18,6-21,5	612	9,3 (5,8-15,0)
7,1-8,5	172	5,1 (2,1-12,7)	21,6-24,5	435	6,8 (4,2-11,1)
8,6-20	792	2,2 (1,2-3,9)	24,6-27,5	207	8,2 (4,2-15,9)
			27,6-30,5	106	2,4 (1,2-5,0)
			30,6-36	48	1,3 (0,6-2,7)

(а) Тільки для хворих, які раніше не проходили лікування від МР ТБ

(б) З поправкою на вік, стать, ВІЛ-статус, попереднє лікування від ТБ, попереднє лікування від МР ТБ і ступінь захворювання.

Можна очікувати, що більшість пацієнтів проходять лікування саме такої тривалості, але для декого ці строки, можливо, доведеться коригувати залежно від їхнього бактеріологічного статусу та інших показників прогресу в лікуванні.

Отже, рекомендації змінилися порівняно з тими, що були наведені в екстреному оновленні за 2008 рік, де рекомендувалося встановлювати тривалість лікування хворих на МР ТБ залежно від

застосування парентерального препарату мінімум 6 місяців і принаймні 4 місяці після конверсії культури, а мінімальну загальну тривалість лікування – 18 місяців після конверсії культури. Нова рекомендована тривалість інтенсивної фази на 2 місяці довша, ніж раніше рекомендований мінімум. Проте, істотної різниці в рекомендованій загальній тривалості лікування немає, тому що конверсія зазвичай займає кілька місяців. З даних, що використовувалися для цього аналізу, неможливо було встановити, чи є мінімальна тривалість інтенсивної фази після конверсії визначальним чинником результату.

Переваги

Щодо вибору тривалості лікування аналіз дозволив зробити вибір у межах стислого строку, а саме кількох місяців поспіль, що зменшує ймовірність зайвого продовження лікування. В той час, як коротші режими лікування дали б очевидні переваги й були б обрані, докази ефективності дев'ятимісячного режиму лікування хворих на МР ТБ до цього часу обмежені даними з одного об'єкту (включеного в цей огляд) (*16*). Група з розроблення керівних принципів підтримує подальше дослідження безпечності та ефективності коротших режимів лікування за допомогою РКД з метою зміцнення доказової бази на користь можливого використання таких режимів для лікування медикаментозно-резистентного ТБ.

Ризики

Як показали спостереження, ризик серйозних негативних подій (СНП) зростав після перших 12 місяців лікування, але не був пов'язаний з тривалістю інтенсивної фази після перших 2 місяців. Ці тенденції слід тлумачити з обережністю, тому що вони можуть бути викривлені кількістю застосованих препаратів (що незалежно корелює з СНП), а також з особливостями течії захворювання, які не враховуються у показнику ступеню захворювання, використаному в цьому аналізі.

Значущість і пріоритети

Високу значущість було надано таким результатам, як запобігання смертності та передачі МР ТБ у результаті невдалого лікування, а також уникнення шкоди та мінімізація обсягу використаних ресурсів. Група надала меншого значення скороченню тривалості лікування, визнаючи при цьому, що багато пацієнтів можуть надавати більшого значення уникненню тривалого курсу лікування через тягар і незручність.

Коментар робочої групи: *деякі важливі питання, які стосуються лікування доцільно узяти з базового видання* ***ВООЗ 2008 р.:WHO. Guidelines for programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402***

Хірургічне лікування хворих 4 категорії

Найбільш поширені оперативні втручання у хворих на МР ТБ легень це резекційні хірургічні втручання (резекція частини або всієї легені). Широкий аналіз випадків продемонстрував ефективність і безпечність хірургічних втручань в адекватних щодо хіріргії умовах. Хірургічне лікування розглядається як допоміжне до ХТ, ефективне і безпечне втручання при достатньому досвіді таракального хірурга і виключних умовах післяоперативного ведення. Хірургічне лікування не показано хворим з поширеним двобічним легеневим процесом.

Хірургічне лікування повинно бути своєчасно запропонованим пацієнту для підвищення шансів виліковування і зменшення вірогідності летального наслідку. Таким чином, своєчасною хірургія є на початку захворювання, коли ризик невдачі та летального наслідку менше. Наприклад, процес локалізований в одній долі або легені. Одним словом, хірургію не слід розглядати як останню надію. Як правило, тривалість лікування перед резекційними хірургічнимм втручаннями має тривати мінімум 2 місяці для попередження розповсюдження захворювання на прилеглі тканини легень. Навіть у разі ефективного хірургічного лікування тривалість ХТ має бути не менше дотакових 12-20 місяців. Спеціалізовані хірургічні відділення мають бути облаштовані засобами інфекційного

контролю, оскільки інфекційні частиники і аерозоль виникають у великій кількості під час хірургічного втучання, штучної вентиляції легень і після хіріргічної гігієнічної санації легень.
Багато програм контрою за ТБ обмежені доступом до хірургічного лікуваання. Загальні обмеження до хірургічного втручання стосуються пацієнтів, які залишаються з позитивним результатом бактеріоскопії мазка мокротиння, резистентністю до великої кількості препаратів і локалізацією процесу в легенях. КТ, дослідження функції легень і визначення перфузійно-вентиляційних показників рекомендується проводити в передопераційному обстеженні пацієнта. Туберкульозні програми, які не мають належних хірургічних умов і тренованого персоналу, не повинні застсовувати хірургічні методи лікування. оскільки вони збільшують захворюваність і смертність.

Патогенетичне лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз
Харчування
МР ТБ посилює втрату маси тіла. Без достатньного харчування пацієнти, особливо ті, що погано харчувались до захворювання, попадають в хибне коло щодо недостанього харчування та подальшого розвитку хвороби. Препарати II ряду також можуть призвести до зниження апетиту, що є значною пешкодою до адекватного харчування.
Вітамін В6 (піридоксин) необхідно призначати всім пацієнтам. які отримують циклосерин або теризидон для попередження розвитку неврологічних побічних реакцій. Вітаміни (особливо вітамін А) і мінеральні добавки слід додавати пацієнтам із регіонів, де був дефіцит цих речовин. Якщо пацієнту призначені такі мікроелементи, як цинк, залізо, кальцій, їх слід приймати задовго до прийому фторхінодлонів через можливі лікарські взаємодії та погіршення абсорбції цих препаратів.

Кортикостероїди
Додаткове призначення кортикостероїдів пацієнтам з МР ТБ не показало підвищення рівня смертності і може бути корисним в деяких обставинах, таких як легенева недостатність або ТБ ЦНС. В цих випадках на фоні інтенсивної протитуберкульозної ХТ зазвичай призначають преднізолон, починаючи з дози 1 мг/кг на добу з поступовим зниженням дози на 10 мг на тиждень. Крім того, кортикостероїди можуть зменшувати симптоми у пацієнтів із загостренням обструктивної хвороби легень. В цих випадках преднізолон слуд призначатьи коротким курсом 1-2 тижні, починаючи приблизна з 1 мг,кг маси тіла з подальшим зниженням дози на 5-10 мг щоденно. Інєкційні форми кортикостероїдів застосовують на початку лікування для отримання негайної відповіді, у разі необхідності.

Лікування туберкульозу з розширеною резистентністю
Призначати препарти 1 групи у разі їх ефективності.
Призначати ін’єкційні препарати, до яких визначають чутливість (тривалістю 12 міс і більше при можливості). Якщо визначають резистентність до усіх ін’єкційних препаратів. то призначають одни з них, який пацієнт ніколи не отримував.
Застосвувати фторхінолони більш пізнього покоління[a].
Застосовувати препарти 4 групи, якщо вони широко не при значались на попередніх етапах лікування або деякі з них можуть бути вірогідно ефективними.
Призначати 2 і більше препаратів 5 групи.
Розглянути можливістиь призначення ізоніазиду у високих дозах, якщо є свідчення про невисокий рівень резистентногсті у цього пацієнта.
Розглядати можливість застосування хірургічного лікування.
Гарантувати сурове дотримання заходів інфекційного контролю.
Проводити лікування ВІЛ-інфекції.
Поводити повноцінний моніторинг.

[a] Ця рекомендація зроблена, тому що, незважаючи на хорошу надійність та відтворюваність тесту до аміноглікозидів, дані щодо їх клінічної ефективності при визначені резистентності дуже обмежені. Варіантів режимів ХТ для хворих з РРТБ дуже мало і деякі штами in vivo можливо можуть бути сприйнятливими до дії аміноглікозидів, незважаючи на визначення резистентності до них in vitro.

Лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз в спеціальних ситуаціях

Вагітність

Тест на вагітність повинен бути проведений до початку лікування у жінок репродуктивного віку. Вагітність не є протипоказнанням для лікування у разі виявленнґя активного МР ТБ, оскільки ризик загрози життю матері і дитини перевищує небажані наслідки. Необхідно проводити суворий контроль за попередженням вагітності протягом усього курсу ХТ, оскільки вагітність може ускладнювати перебіг туберкульозного процесу, а також є потенційним ризиком негативних наслідків для матері та дитини через часті побічні ефекти від ПТП II ряду.

На початку лікування необхідно врахувати термін вагітності та тяжкість МР ТБ. Необхідно оцінити ризики та переваги лікування. Основної метою має бути конверсія мокротиння для захисту здоров'я матері та дитини до та після народження.

Початок лікування

Терапію розпочинають в 2 триместрі вагітності, оскільки більшість антимікобактеріальних препаратів може викликати тератогенний ефект в першому триместрі вагітності. Рішення про відкладання початку терапії приймається лікарем і пацієнтом сумісно після аналізу ризику та переваг лікування. Таке рішення базується на клінічному стані пацієнтки, яке може загрожувати її життю (вираженість та тяжкість симптомів, тяжкість ураження легень, оцінки динаміки процесу за втратою ваги, бактеріологічними, рентгенологічними та іншими лабораторними даними протягом останніх тижнів).

Терапію розпочинають із 3-4 оральних антимікобактеріальних препаратів і посилюють ін'єкційними та іншими препаратами у післяродовому періоді.

При вагітності не застосовують: ін'єкційні препарати (аміноглікозиди, капреоміцин) та етіонамід/протіонамід через тератогенні ефекти.

Годування груддю

У жінок, що годують груддю, проводиться лікування МР ТБ в повному обсязі. Своєчасно і правильно призначена ХТ попереджає зараження дитини від матері.

Усі антимікобактеріальні препарати попадають в материнське молоко в низькій концентрації, яка є невеликою фракцією терапевтичних доз для немовлят. Проте, рекомендується переводити дітей на штучне годування, оскільки тривалий вплив на немовлят навіть малих доз препаратів може викликати будь-які небажані ефекти.

Мати та дитина не повинні бути повністю розділеними. Проте, якщо у матері позитивний мазок мокротиння, дитину слід передати членам родини до моменту конверсії мазка. Якщо мати та дитина знаходяться разом, в приміщенні має бути ефективна вентиляція. Якщо мати і дитина залишаються разом, матері слід носити хірургічну маску, а у випадку позитивного мазка мокротиння - респіратор з гепафільтром до конверсії мазка мокротиння.

Контрацепція

Немає протипоказань до застосування оральних контрацептивних препаратів протягом курсу ХТ, який не містить рифампіцин. Якщо пацієнтка блює після прийому контрацептивних препаратів, то є загроза зниження абсорбції препаратів і відповідно ефективності лікування. Цим пацієнтам необхідно рекомендувати приймати контрацептиви задовго до прийому ПТП. Якщо антимікобактеріальні препарати викликають блювоту, то контрацептивні препарати застосовують в інший час з метою попередження зниження їх абсорбції та ефективності. Якщо пацієнтка блює протягом доби в будь-який час, не залежно від часу прийому контрацептивних препаратів, або через 1-2 години після їх прийому, слід використовувати механічні методи контрацепції.

У пацієнток з моно- і полірезистентністю, в яких МБТ чутливі до рифампіцину, рифампіцин вступає в медикаментозну взаємодію з оральними контрацептивними препаратами і призводить до зниження їх ефективності. В таких випадках дозу оральних контрацептивних препаратів підвищують до 50 мкг за естрогеном або застосовують механічні методи контрацепції.

Діти

Діти з МР ТБ заражаються від близьких сімейних контактів і вони, як правило, не виділяють МБТ.

Тактику лікування дітей з активним ТБ і негативними мазками мокротиння з контакту з хворим на МР ТБ обирають залежно від результатів ТМЧ особи, яка була джерелом інфекції, згідно рекомендацій, які наведені в розділі 3.

Оскільки МР ТБ загрожує життю дитини, немає антимікобактеріальних препаратів абсолютно протипоказаних дітям. Зазвичай діти добре переносять ПТП II ряду. Хоча фторхінолони порушують розвиток хрящів у цуценят, такого ефекту у дітей не спостерігали. Вважають, що переваги лікування із застосуванням фторхінолонів у дітей перевищують потенційні ризики. Досвід застосування етіонаміду, ПАСКу, циклосерину у дітей показав їх добру переносимість.

Антимікобактеріальні препарати дітям призначаються на масу тіла. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага. Усі антимікобактеріальні препарати, включаючи фторхінолони, слід намагатися застосовувати у вищих дозах із зазначеного діапазону доз, за виключенням етамбутолу. Етамбутол у дітей слід призначати у дозі 15 мг/кг маси тіла, а не 25 мг/кг маси тіла, як застосовують у дорослих, хворих на МР ТБ. Це пов'язано з тим, що в маленьких дітей ускладнена діагностика розвитку ретробульбарного неврита.

Дозування протитуберкульозних препаратів II ряду у дітей*

Препарат	Щоденна доза в мг/кг маси тіла	Частота	Максимальна щоденна доза
Канаміцин	20-40	1 раз на день	1,0
Амікацин	15 – 20	1 раз на день	1,0 г
Капреоміцин	15 – 22,5	1 раз на день	1,0 г
Офлоксацин	15 – 30	1 раз на день	1,0 г
Левофлоксацин	15 –20	2 рази на день	800 мг
Моксифлоксацин	7,5 – 10	1 раз на день	750 мг
Гатифлоксацин	7,5 – 10	1 раз на день	400 мг
Етіонамід	15 – 20	2 рази на день	1 г
Протіонамід	15 – 20	2 рази на день	1 г
Циклосерин	10 – 20	1 або 2 рази на день	1 г
ПАСК	150	2 або 3 рази на день	12,0 г

Дозування ПТП II ряду у дітей визначається виключно із розрахунку на масу тіла дитини.

У дітей з негативним мазком мокротиння від початку захворювання важливо оцінити невдачу лікування. Стійкі зміни на рентгенограмі органів грудної клітки та незначна позитивна рентгенологічна динаміка не свідчать про неефективність лікування. Більш вагомим проявом невдачі лікування є відсутність збільшення маси тіла у дітей із схудненням під час діагностування захворювання. Це друга причина для регулярного моніторингу маси тіла.

Цукровий діабет

Хворі на МР ТБ із супутнім цукровим діабетом мають підвищений ризик неефективного лікування та більшу частоту побічних реакцій від ПТП, особливо з полінейропатією та нефропатією. Протягом усього курсу ХТ слід проводити суровий контроль за компенсацією цукрового діабету. Оральні цукрознижуючі препарати не протипоказані під час лікування, проте, в деяких випадках, необхідно підвищувати їх дозу. При прийомі етіонаміду та протіонаміду важче контролювати дозу інсуліну, тому що ці препарати можуть викликати гіпоглікемію. Протягом першого місяця лікування хворим необхідно щотижня проводити визначення рівня атрію та креатинину у крові, а далі – щомісячно.

Ниркова недостатність

Дози та кратність прийому ПТП II ряду повинні бути адаптованими до функції нирок.

Корекція кратності прийому протитуберкульозних препаратів при нирковій недостатності

Препарат	**Зміни в кратності прийому**	**Рекомендовані дози і кратність прийому для пацієнтів з кліренсом креатинину < 30 мл/хв. або для пацієнтів, які отримують**

		гемодіаліз
Ізоніазид	не змінюється	300 мг щоденно, або 900 мг 3 рази на тиждень
Рифампіцин	не змінюється	600 мг щоденно, або 600 мг 3 рази на тиждень
Піразинамід	так	25–35 мг/кг 3 рази на тиждень (інтермітуюче)
Етамбутол	так	15–25 мг/кг 3 рази на тиждень (інтермітуюче)
Офлоксацин	так	600–800 мг 3 рази на тиждень (інтермітуюче)
Левофлоксацин	так	750–1000 мг 3 рази на тиждень (інтермітуюче)
Моксифлоксацин	не змінюється	400 мг щоденно
Циклосерин	так	250 мг щоденно, або 500 мг 3 рази на тиждень[а]
Теризидон	–	рекомендацій не існує
Протіонамід	не змінюється	250–500 мг щоденно
Етіонамід	не змінюється	250–500 мг щоденно
Парааміносаліцилова кислота	не змінюється	4 г 2 рази на день щоденно
Стрептоміцин	так	12–15 мг/кг 2 або 3 рази на тиждень (інтермітуюче) [б]
Капреоміцин	так	12–15 мг/кг 2 або 3 рази на тиждень (інтермітуюче) [б]
Канаміцин	так	12–15 мг/кг 2 або 3 рази на тиждень (інтермітуюче) [б]
Амікацин	так	12–15 мг/кг 2 або 3 рази на тиждень (інтермітуюче) [б]

[а]Дозування 250 мг на добу не доведено клінічними випробовуваннями, тому необхідно проводити суворий моніторинг нейротоксичності (при можливості вимірювання концентрації препарату в крові і змінювати дози згідно з її рівнем).
[б]Обережно використовувати через підвищений ризик ототоксичності та нефротоксичності.

Захворювання печінки
Ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду притаманна гепатотоксичність. З цих препаратів рифампіцин має найменший гепатотоксичний вплив, проте може викликати холестатичну жовтяницю. Піразинамід має найбільшу гепатотоксичність. Серед препаратів ІІ ряду гепатотоксичний ефект притаманний етіонаміду/протіонаміду, ПАСКу, проте, в значно меншій мірі, ніж препаратам І ряду. Рідко гепатотоксичні реакції викликають фторхінолони 2 покоління.
Зазвичай пацієнти із захворюваннями печінки (хронічний гепатит, хронічний вірусний гепатит В та/або С, гострі гепатити в анамнезі або жировий гепатоз печінки при зловживанні алкоголем) переносять ХТ з препаратами ІІ ряду без суттєвих клінічних проявів гепатотоксичності. Терапію проводять із регулярним моніторингом за рівнем білірубіну та АЛТ.
Піразинамід не слід призначати пацієнтам з хронічними захворюваннями печінки.
При підвищенні рівня АЛТ, яка перевищує контрольне значення більше ніж в 5 разів, відміняють препарати, яким притаманна гепатотоксична дія, до нормалізації рівня цього ферменту. Потім терапію поступово відновлюють, починаючи з менш гепатотоксичного препарату. У випадках гострих гепатитів терапію проводять препаратами, які не мають гепатотоксичної дії.

Епілепсія, судомний синдром
Якщо хворі на МР ТБ мають супутню епілепсію, або в анамнезі були судоми, слід встановити, чи отримує пацієнт протисудомну терапію та чи є повний контроль судомного синдрому на даний час. Якщо епілепсія або судомний синдром не є під контролем, слід провести корекцію протисудомної терапії або її розпочати до призначення протитуберкульозної ХТ.
Циклосерин виключають з режимів ХТ пацієнтів із судомним синдромом. Проте, якщо судоми в пацієнта відсутні, а призначення циклосерину є вкрай необхідним, то ризик і переваги лікування із застосуванням цього препарату обговорюють з пацієнтом і рішення про його призначення приймають разом.

У хворих з моно- і полірезистентністю МБТ, коли вони приймають ізоніазид та/або рифампіцин, ці препарати можуть вступати в медикаментозну взаємодію з протисудомними препаратами.
Якщо судоми виникли у хворого на фоні прийому ПТП, це явище слід розглядати як побічну реакцію.

Психічні захворювання
На початку лікування хворих на МР ТБ слід зібрати анамнез щодо наявності у пацієнта психічного захворювання. Рекомендується консультація психіатра для оцінки психічного стану пацієнтів з метою виявлення недіагностованих психічних розладів, депресії або тривожних станів.
На початку антимікобактеріальної терапії мають бути ідентифіковані будь-які психічні розлади. У хворих на МР ТБ з високою частотою визначають депресію та тривожні стани, пов'язані з тривалою хворобою та її соціальними та економічними наслідками.
ХТ ТБ у хворих із психічними захворюваннями проводять на фоні антипсихотичного лікування та під наглядом психіатра.
Циклосерин не є абсолютно протипоказаний пацієнтами з психічними захворюваннями. У таких пацієнтів підвищується частота побічних реакцій від циклосерину, проте необхідно в кожному конкретному випадку оцінювати ризики та переваги від циклосерину. Якщо пацієнтами з психічними розладами призначають циклосерин, необхідний суровий моніторинг побічних психічних реакцій. При психічних захворюваннях обережно застосовують або виключають із режиму ХТ також ізоніазид, етіонамід/протіонамід.
Всі медичні працівники повинні пройти навчання щодо тактики поведінки під час виникнення побічних психічних реакцій та знати, як викликати психіатра або психіатричну бригаду у разі виникнення гострих психозів. В такому стані пацієнти представляють небезпеку для себе і для оточуючих.

Хімічна та алкогольна залежність
Пацієнтам з хімічною або алкогольною залежністю слід запропонувати лікування залежності. Повна відмова від алкоголю та вживання наркотиків вкрай необхідна для успішного лікування ТБ та формування високої прихильності до лікування, проте, активне споживання цих речовин не є протипоказанням для початку антимікобактеріальної ХТ. Якщо лікування неодноразове переривалось через залежність, початок повторного курсу слід відкласти, поки не будуть застосовані заходи, що гарантують прихильність до лікування та ефективне лікування. Якісна ДОТ з підтримкою медичних працівників дозволяє іноді завершити лікування у пацієнтів з хімічною або алкогольною залежністю.
У пацієнтів з хімічною та психічною залежністю відзначають підвищену частоту побічних реакцій від циклосерину, проте його призначення не протипоказане. Якщо пацієнти знаходяться під контролем медичних працівників, він може бути застосований із суровим моніторингом та лікування побічних реакцій.

Діагностика мультирезистентного туберкульозу у ВІЛ-інфікованих
ТМЧ із застосуванням швидких тестів проводять в усіх ВІЛ-позитивних пацієнтів, які хоча б протягом короткого часу отримували антимікобактеріальне лікування.
Якщо ВІЛ-інфікований хворіє на ПЗТБ, то МР ТБ в нього діагностують після невдачі повторного курсу ХТ.

Коментар робочої групи:

ВООЗ 2011 р.:WHO. Guidelines for programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/ 2011.6

Застосування антиретровірусних препаратів для хворих, які проходять лікування протитуберкульозними препаратами II ряду

Рекомендація

АРТ рекомендується всім ВІЛ-інфікованим хворим на медикаментозно-резистентний ТБ, які потребують ПТП II ряду, незалежно від кількості клітин CD4, причому починати її треба якомога раніше (в перші 8 тижнів) після початку протитуберкульозного лікування *(сильна рекомендація,* ⊕○○○ */дуже низька якість доказової бази).*

Доказова база

Була розглянута доказова база, сформована за результатами 10 досліджень (*36–45*), метою чого було оцінювання результатів лікування хворих у випадках, коли одночасно проводиться АРТ і застосовуються ПТП II ряду. Жодні з цих даних не були взяті з РКД. Були отримані індивідуальні дані по 217 хворим на медикаментозно-резистентний ТБ, з яких 127 проходили АРТ. Рівень якості доказової бази в окремих спостережних дослідженнях варіювався від низького до дуже низького.

Стислі висновки

Об'єднані дані про окремих хворих з подовжніх когортних досліджень показали нижчий ризик смертності та більшу ймовірність вилікування й усунення ознак і симптомів ТБ у пацієнтів, які проходили АРТ, порівняно з тими, які її не проходили (доказова база низької якості). Існує дуже низькоякісна доказова база для інших результатів, які вважалися критичними або важливими для прийняття рішень (наприклад, серйозні негативні події через препарати II ряду для лікування медикаментозно-резистентного ТБ, конверсія мазка мокротиння або культури, взаємодія АРТ з ПТП, порушення режиму лікування). Наявні дані не дозволили оцінити кількість інших результатів, які становлять інтерес, а саме уникнення додаткового набуття медикаментозної резистентності, запобігання передачі ТБ, забезпечення безрецидивного вилікування, установлення оптимальної тривалості лікування від МР ТБ, уникнення зайвого лікування від МР ТБ, скорочення витрат і покращення доступу населення до відповідної медичної допомоги.

Переваги

Сильна рекомендація щодо застосування АРТ частково ґрунтується на непрямих доказах її результатів для будь-якого пацієнта з активною формою ТБ, які демонструють значні позитивні ефекти та показують дуже високий рівень смертності у випадку незастосування АРТ (*46)*, особливо щодо пацієнтів з дуже сильною імунною недостатністю (кількість клітин CD4 <50/мм^3) (*47, 48*). За відсутності інших даних, специфічних для пацієнтів з медикаментозно-резистентним ТБ, які отримують ПТП II ряду, рішення щодо того, коли починати АРТ, не повинно відрізнятися від підходу до ВІЛ-позитивного пацієнта з лкіарсько-чутливим ТБ. Таким чином, АРТ слід починати незалежно від кількості клітин CD4 і якомога скоріше після того, як пацієнт почне переносити протитуберкульозне лікування, в ідеалі – через 2 тижні й не пізніше, ніж через 8 тижнів, після початку протитуберкульозного лікування (*46, 49*).

Ризики

Успішне виконання цієї рекомендації залежатиме від наявності більшої чисельності надавачів, які мають спеціальну підготовку з питань лікування ВІЛ-інфекції та медикаментозно-резистентного ТБ і з питань міжлікарської взаємодії. Ймовірно, потрібно буде істотно покращити доступність лікування і додаткової підтримки для пацієнтів з метою забезпечення дотримання режиму лікування. Потреба у посиленні інтеграції допомоги щодо ВІЛ-інфекції та ТБ з метою ефективного ведення хворих, невідкладному оцінюванні негативних подій та супроводженні протягом усього періоду лікування обумовить необхідність виділення додаткових ресурсів. Для зручності користувача в режимі онлайн розміщена таблиця негативних подій, для яких передбачені як антиретровірусний засіб, так і ПТП, котрі можуть взаємодіяти.

Значущість і пріоритети

Високу значущість було надано таким результатам, як запобігання передчасній смертності та передачі ТБ, а нижчу значущість – ресурсам, потрібним для забезпечення доступності АРТ для всіх ВІЛ-інфікованих хворих на МР ТБ.

ВООЗ 2008 р.:WHO. Guidelines for programmatic management of drug resistant tuberculosis.

WHO/HTM/TB/2008.402

ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ, МОНІТОРИНГ ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА УСУНЕННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Обстеження на початку лікування

На початку лікування у хворого збирають ретельний анамнез, включаючи попереднє лікування, проводять фізикальне обстеження. В таблиці наведені обстеження, які виконують на початку та протягом лікування хворих на МР ТБ.

Моніторинг на початку та протягом лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз

Показники моніторингу	Частота виконання
Клінічний огляд	На початку лікування та щомісячно до припинення бактеріовиділення, далі 1 раз на 2-3 місяці
Опитування особою, яка проводить ДОТ, відносно переносимості ХТ	При кожному прийомі ПТП
Мікроскопічне дослідження мокротиння	Щомісячно
Культуральне дослідження мокротиння	Щомісячно до конверсії мокротиння, а потім – 1 раз в 3 місяці
Маса тіла	На початку лікування, а потім – щомісячно
ТМЧ	На початку лікування та кожні 3 місяці, якщо в пацієнта продовжують визначати бактеріовиділення методом мікроскопії та/або посіву
Рентгенологічне обстеження	На початку та кожні 3-6 місяців
Креатинин крові	На початку і щомісячно протягом прийому ін’єкційних препаратів
Калій крові	Щомісячно протягом прийому ін’єкційних препаратів
Тіреотропний гормон	Кожні 6 міс прийому етіонаміду/протіонаміду та/або ПАСК, щомісячно при наявності симптомів гіпотиреодізму
Ферменти, що характеризують функцію печінки	Періодичний моніторинг кожні (1-3 місяці) у пацієнтів, які отримують піразинамід тривалий час або у пацієнтів з ризиком гепатиту. Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів моніторин щомісячно.
Тестування на ВІЛ	На початку лікування, повторне дослідження при клінічних показаннях
Тестування на вагітність	На початку лікування в жінок репродуктивного віку, повторне дослідження при клінічних показаннях
Гемоглобін і показники білої крові	Якщо застосовують лінезолід, моніторинг проводиться щотижня на початку лікування, далі щомісячно на підставі симптомів, оскільки немає досвіду тривалого застосування цього препарату. Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які приймають зидовудин, проводиться щомісячний моніторинг на початку лікування, а далі – залежно від симптомів.
Ліпаза	Виконують при абдомінальних болях для виключення панкреатиту у пацієнтів. Які отримують лінезолід, ставудин, диданозин.
Молочна кислота	Виконують при лактоацитозі у пацієнтів, які отримують лінезолід або АРТ.
Глюкоза крові	Щотижневий моніторинг для пацієнтів. Які отримують гатифлоксацин.

Огляд окуліста	На початку лікування та кожні 3 міс. при прийомі етамбутолу
Аудіограма	На початку лікування та кожні 3 міс. при прийомі ін'єкційних препаратів
Клубочкова фільтрація	На початку лікування та щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів в пацієнтів з нирковою недостатністю або захворюваннями печінки

Моніторинг результатів лікування

Результати лікування оцінюють клінічно за симптомами захворювання та даними фізикального обстеження. Клінічні симптоми захворювання – кашель з виділенням мокротиння, лихоманка та втрата маси тіла – зменшуються та зникають протягом перших місяців лікування.

Поява симптомів після конверсії мокротиння, може бути першою ознакою невдачі лікування. У дітей важливою ознакою ефективного лікування є збільшення маси тіла та росту.

Нормалізація об'єктивних лабораторних обстежень може відставати від клінічного покращення. Рентгенологічна динаміка може бути відсутньою або незначною у пацієнтів з хронічним ТБ.

Рентгенологічне обстеження виконують кожні 3-6 місяців, вирішуючи питання подальшої терапії, а при необхідності – хірургічне втручання.

Найбільш важливим проявом ефективного лікування є конверсія мокротиння як методом мікроскопії мазка так і культуральним методом як більш чутливим.

Хоча мікроскопія мазка мокротиння є цінним клінічним дослідженням в процесі лікування через швидкість отримання результату, культуральне дослідження є більш чутливим критерієм визначення ефективності лікування. На результативність мікроскопічного дослідження значною мірою впливає якість зібраного матеріалу, що потребує регулярного контролю.

Конверсія мазка мокротиння у хворих з МР ТБ відбувається повільніше, ніж у пацієнтів, які виділяють чутливі МБТ.

Олігобацилярність при культуральному обстеженні не означає автоматично ефективне лікування.

Розширення медикаментозної резистентності та невдача лікування часто починаються, коли при засіві мокротиння визначають одну або дві колонії МБТ, з яких почнуть розмножуватись резистентні мутанти. Для частини хворих характерна реверсія культури з негативної в позитивну.

Мікроскопічне та культуральне дослідження слід проводити щомісячно до конверсії мокротиння, яке підтверджується двома негативними мазками мокротиння та негативними результатами культурального дослідження, які виконані з інтервалом 30 днів.

Після негативації мокротиння, мікроскопічне дослідження проводять 1 раз на місяць, а культуральне – як мінімум 1 раз на 3 міс. При наявності фінансових та людських ресурсів і високому рівні виконання лабораторних досліджень це обстеження можна проводити щомісячно або 1 раз на 2 місяці.

Для хворих на МР ТБ при мікроскопічному та культуральному обстеженні мокротиння не потрібно збирати 2 зразка, проте чутливість моніторингу підвищується, якщо виконувати 2 мікроскопічних дослідження у хворих з ефективним лікуванням.

У пацієнтів, які лишаються бактеріовиділювачами під час лікування, ТМЧ слід повторювати кожні 3 місяці.

Коментар робочої групи:

ВООЗ 2011 р.:WHO. Guidelines for programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/ 2011.6

Моніторинг реакції на лікування мультирезистентного туберкульозу

Рекомендація

Для моніторингу реакції хворих на МР ТБ під час лікування рекомендується використовувати мікроскопію мазка мокротиння і культуру, а не тільки мікроскопію мазка мікроскопії *(умовна рекомендація, ⊕○○○ /дуже низька якість доказової бази).*

Доказова база

Доказова база, що використовувалася для оцінювання найкращого способу моніторингу лікування хворих на МР ТБ за допомогою мікроскопії мазка мокротиння і культури в умовах з достовірною прямою мікроскопією, ґрунтувалася на даних, зібраних з 10 опублікованих неекспериментальних досліджень (*12–19*). Як еталон у всіх випадках аналізу застосовувався щомісячний моніторинг за культурою. Для оцінювання ВР невдачі лікування використовувалися моделі пропорційних ризиків Кокса з випадковими ефектами, які дозволяли порівнювати щомісячні результати культуральних досліджень з альтернативними стратегіями моніторингу.

Стислі висновки

Щомісячне проведення мікроскопії мазка мокротиння і культурального дослідження було найкращою стратегією раннього виявлення невдачі лікування. Застосування тільки мікроскопії мазка мокротиння призводило до затримки виявлення невдачі: якщо вона проводилася щомісяця, а не кожні два місяці, то це дещо підвищувало рівень виявлення невдач (але не значно). У пацієнтів з негативним результатом мікроскопії мазка мокротиння на початок лікування щомісячний моніторинг мазка (порівняно з культурою) призводив до статистично більш значущого ризику затримки виявлення невдачі порівняно з пацієнтами з позитивним результатом мікроскопії. Стратифіковані оцінки за серологічним ВІЛ-статусом, індексом маси тіла та ступенем захворювання за результатами рентгенографії грудної клітки значно не відрізнялися (P>0,05).

Відповідні кінцеві точки медикаментозної резистентності, початку належного лікування та набуття резистентності не вимірювалися. Інформація про реверсію або повторне інфікування відсутня; даних для оцінки якості культуральних досліджень і тестування мазка мокротиння немає. Інші методи оцінювання реакції на лікування, такі як використання клінічних показників або рентгенографія грудної клітки, не оцінювалися.

Переваги

Результати одночасного проведення мікроскопії мазка мокротиння і культурального тесту допомагають виявити хворих, в яких бактеріологія залишається позитивною або змінюється на позитивну після початкового перетворення на негативну. Це корисно для лікарів-клініцистів у виявленні хворих, лікування яких може виявитися невдалим, та у своєчасному вжиттю заходів інфекційного контролю. Мала місце загальна впевненість щодо незабезпечення або затримки виявлення невдачі в разі, якщо замість культури використовувався тільки мазок мокротиння. Можна очікувати додаткових переваг – зменшення передачі та розвитку резистентності, а також відповідних змін у режимах лікування, але ці аспекти не були безпосередньо охоплені аналізом.

Ризики

Затримка виявлення невдачі лікування, як очікується, збільшить передачу та підвищить імовірність набуття резистентності. Поки що для моніторингу хворих, які проходять лікування від МР ТБ *(3),* рекомендується проводити мінімум щомісячну мікроскопію мазка мокротиння та культуральне дослідження до перетворення культури на негативну[17], а також щоквартальне культуральне дослідження з щомісячним аналізом мазка після такого перетворення.

Навіть якщо щомісячні культуральні дослідження, що проводилися протягом усього періоду лікування, показали найкращий результат щодо виявлення невдач, важливим фактором є ресурси. Вартість тільки дослідження мазка мокротиння коливалася від чверті до половини сукупних витрат на тестування культури та мазка (виходячи з інформації з дев'яти досліджень, розглянутих у процесі підготовки цих керівних принципів) (*20–26*). Є вірогідність того, що ця різниця може бути й більшою, якщо діагноз за культурою отримати нелегко. Для проведення культуральних досліджень потрібно більше лабораторних ресурсів (персоналу, обладнання, комунальних послуг), а в умовах низької забезпеченості ресурсами в більшості країн із високим рівнем поширеності ТБ не так багато

[17] Це визначається як два послідовні набори негативних результатів мікроскопії мазка мокротиння та культури зі зразків, зібраних мінімум із 30-денним інтервалом

лабораторій, які можуть проводити культуральні дослідження. В умовах, де ризик невдачі низький, можна відібрати пацієнтів для пріоритетного проведення щомісячних культуральних досліджень.

Якість результатів культурального досліджень має велике значення. Хибно-позитивні культури можуть призвести до змін у режимі лікування, які можуть спричинити призначення потенційно більш токсичного препарату. Хибно-негативний результат культурального дослідження може вплинути на рішення щодо лікування, яке основане на клінічних висновках і результатах прямої мікроскопії.

Значущість і пріоритети

Високу значущість було надано таким результатам, як запобігання смертності та передачі МР ТБ в результаті затримки встановлення діагнозу, а також уникнення збільшення використання ресурсів. Дана рекомендація є умовною, частково через ресурси, потрібні для її реалізації.

Оскільки пряма мікроскопія мазка мокротиння може виявляти найбільш інфекційні випадки за дуже короткий час, вона, поряд з культуральним дослідженням, має додаткову цінність для цілей інфекційного контролю.

ВООЗ 2008 р.:WHO. Guidelines for programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402

Моніторинг побічних реакцій під час лікування

Під час лікування хворих на МР ТБ необхідно проводити щоденний контроль за можливими побічними реакціями від препаратів II ряду.

Більшість побічних реакцій легко діагностувати клінічно. Як правило, пацієнти доповідають про їх виникнення. Однак, не зважаючи на це, необхідно щоденно активно опитувати пацієнтів щодо симптомів побічних реакцій, оскільки деякі з них можуть про них не доповідати, або звертати увагу на одну реакцію та забувати про іншу.

Особа, яка здійснює ДОТ, повинна опитувати пацієнта відносно наступних симптомів, що свідчать про побічні реакції: висипка на шкірі, нудота, блювота, діарея, головний біль, збудження, тривога, депресія, суїцидальні думки, шум у вухах та погіршання слуху, біль в кінцівках, парастезії, тремтіння м’язів.

Особа, яка здійснює ДОТ, має бути навченою відносно усунення несерйозних побічних реакцій та своєчасного направлення пацієнтів до лікаря у разі виникнення серйозних побічних реакцій.

Для діагностики деяких побічних реакцій потрібен лабораторний моніторинг. Лабораторні дослідження можна проводити з більшою частотою в осіб з високим ризиком виникнення побічних реакцій. У деяких пацієнтів перелік лабораторних обстежень може збільшуватись. У хворих з анамнезом захворювань нирок, включаючи ВІЛ-інфекцію та цукровий діабет, які отримують аміноглікозиди, слід визначати клубочкову фільтрацію для своєчасної діагностики нефротоксичності.

Втрата електролітів виникає при прийомі аміноглікозидів, особливо капреоміцину. Ця побічна реакція може розвинутись при тривалому застосуванні препаратів цієї групи (через 1 міс та більше) і зникає при їх відміні або корекції електролітного балансу за допомогою препаратів калію. Визначення електролітів крові здійснюють один раз на місяць.

Гіпотиреоїдизм відноситься до пізніх побічних реакцій і виникає при застосуванні ПАСКу та етіонаміду. При підозрі на гіпотиреоїдизм за клінічними симтомами, необхідно визначати рівень тіреотропного Гормоно (ТТГ). При застосуванні цих препаратів разом гіпотіроїдизм розвивається в 10 % пацієнтів. Скринінг ТТГ необхідно проводити кожні 6 міс в пацієнтів з клінічними проявами гіпотіроїдизму. Замісна доза тироксину призначається залежно від рівня ТТГ.

Ведення побічних реакцій

Препарати II ряду викликають побічні реакції у значної кількості хворих порівняно з препаратами I

ряду. За даними комітету Зеленого Світла найчастіше спостерігають шлунково-кишкові побічні реакції у вигляді нудоти/блювоти (близько 30 %), діареї (близько 20 %), болі у животі, анорексії, гастриту (близько 10 %); побічні реакції з боку ЦНС у вигляді головокружіння (близько 15 %), головного болю, порушення сну (близько 10 %), порушення слуху спостерігають в 12 % хворих, електролітний дисбаланс буває в 11 % хворих, решта побічних реакцій виникає менше, ніж у 8 % хворих.

Ведення побічних реакцій від ПТП II ряду включає наступні заходи:

- **Навчання пацієнта.** Перед початком лікування з пацієнтом проводиться бесіда про можливі побічні реакції, їх профілактику, лікування та наслідки від кожного препарату, який планується призначити в режимі ХТ (перелік проявів побічних реакцій та препарати, що відповідальні за їх виникнення наведені в табл. 7.4.2).

- **Навчання медичних сестер або особи, яка здійснює ДОТ,** про можливі серйозні та несерйозні побічні реакції, їх профілактику та лікування несерйозних побічних реакцій.

- **Швидка діагностика та лікування побічних реакцій.** Ці заходи вкрай важливі навіть у випадках несерйозних побічних реакцій. Пацієнти можуть бути сильно наляканими та занепокоєними побічними реакціями, що у них розвинулись, якщо вони не розуміють їх причини та наслідків. Ці емоції можуть значно мірою посилювати такі побічні реакції як нудота та блювота;

- **Профілактика побічних реакцій.** Піридоксин необхідно призначати для профілактики неврологічних побічних реакцій всім хворим, які отримують циклосерин, теризидон, етіонамід, протіонамід та інші препарати. Доза піридоксину маж становити 50 мг на кожні 250 мг призначеного циклосерину або теризидону;

- **Заміна препарату, який викликав побічну реакцію, на інший.** Якщо в пацієнта визначають резистентність МБТ до великої кількості препаратів, то заміна ПТП у режимі через побічні реакції неможлива, тому в таких випадках постійно приймають препарати для профілактики та лікування побічних реакцій**;**

- **Призначення патогенетичних препаратів для зменшення або усунення побічних реакцій.** Якщо побічні реакції несерйозні, слід продовжувати лікування в повному обсязі з додаванням препаратів, які зменшують прояви побічних реакцій. Збільшити мотивацію хворого до продовження лікування препаратом, який викликає побічні реакції**,** можна шляхом посилання на факт, що деякі побічні ефекти можуть зменшуватись та зникати з часом;.

- **Зменшення дози протитуберкульозних препаратів.** Побічні реакції від більшості ПТП II ряду є дозозалежними. Зменшення дози етіонаміду та циклосерину може призвести до повного зникнення побічних реакцій. Для збереження ефективності лікування та профілактики подальшого поширення медикаментозної резистентності МБТ, зниження дози має бути в межах адекватної дози на кілограм маси тіла. В додатку 1 наведені допустимі дози на кг маси тіла;

- **Психологічна підтримка.** Це є необхідний компонент ведення побічних реакцій для підвищення мотивації пацієнта миритися з несерйозними побічними реакціями, які зникають через декілька годин після прийому ПТП;

- **Запас усіх патогенетичних препаратів** для профілактики, зменшення та усунення побічних реакцій.

Поганий менеджмент побічних реакцій може спричинити передчасне переривання лікування, призвести до тяжких інвалідизуючих ушкоджень функції життєво важливих органів та передчасної смерті.

В таблицях наведені побічні реакції, які викликаються ПТП та принципи їх лікування, та перелік показань до додаткових патогенетичних препаратів при проявах побічних реакцій.

Побічні реакції, викликані протитуберкульозними препаратами та принципи їх лікування

Побічна реакція	Препарат	Запропоновані принципи лікування	Коментарі
Судоми	**Cs** H, Q	1.Припинить прийом препарату, що викликає судоми. 2.Призначити протисудомні препарати (карбамазепін, вальпроєва кислота). 3.Збільшити дозу піридоксину до максимальної добової (200 мг на добу). 4. Можна відновити прийом препарат, але в меншій дозі, якщо він необхідний в режимі. 5.Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ.	1. Протисудомну терапію проводять до завершення лікування або відміняють препарат, який може викликати судоми. 2. Епілептичні напади в минулому не є протипоказанням для призначення препаратів, які можуть викликати судоми, якщо судоми в пацієнта добре контрольовані і/або пацієнт отримує протисудомну терапію. 3.Пацієнти, в яких в анамнезі були напади судом, являються групою ризику по виникненню судом протягом лікування МР ТБ.
Периферична нейропатія	**Cs, H, Et/Pt** S, Km, Am, Cm, Q	1. Збільшити дозу піридоксину до максимальної добової (200 мг на добу). 2. Замінити ін'єкційний аміноглікозид на капреоміцин, якщо до нього підтверджена чутливість МБТ. 3.Призначити трициклічні антидепресанти, наприклад амітриптилін. Нестероїдні протизапальні препарати, типу диклофенаку, можуть полегшити прояви. 4.Знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ. 5.Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ.	1. Пацієнти з супутніми хворобами (такими як цукровий діабет, ВІЛ-інфекція, алкогольна залежність) можуть мати багато проявів периферичної нейропатії, але це не є протипоказанням для призначення їм цих препаратів. 2. Нейропатія може бути незворотною; але в деяких хворих стан може покращитись, якщо відмінити препарати, які можуть викликати нейропатію.
Зниження/втрата слуху	**S, Km, Am, Cm,** Clr	1. Аудіометрія та порівняння її показників з аудіометрією при поступленні (якщо ці дані є). 2. Змінити ін'єкційний препарат на капреоміцин, якщо у хворого МБТ чутливі до капероміцину. 3. Зменшити дозу або кратність прийому, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ (три рази на тиждень). 4. Відмінити препарат, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ.	1. Пацієнти, які раніше отримували аміноглікозиди можуть мати зниження слуху при поступленні. Таким хворим корисно робити аудіометрію на початку лікування. 2. Як правило, зниження слуху незворотне. 3. Зважити можливий ризик втрати слуху з ризиками відміни ін'єкціного препарату в режимі ХТ.
Психічні порушення	**Cs, H,** фторхінолони,	1. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію на деякий час (1-4 тижні), поки психічні	1. Деякі хворі повинні продовжувати антипсихотичну терапію протягом усього курсу

	Et/Pt	порушення будуть узяті під контроль. 2. Призначити антипсихотичні препарати із піридоксином у дозі 100-200 мг на добу. 3. Знизити дозу препарату, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ. 4. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ.	лікування. 2. Психічні захворювання в анамнезі не є протипоказанням для призначення цих препаратів, проте, збільшується ризик розвитку психічних розладів. 3. Психічні розлади, як правило, зворотні після завершення основного курсу ХТ або при відміні препарату, який їх викликав.
Депресія	**Соціально-економічні обставини, хронічна хвороба Cs,** Q, H, Et/Pt	1. Покращити соціально-економічні умови. 2. Проводити групові/індивідуальні консультації. 3. Розпочати терапію антидепресантами і піридоксином у дозі 100-200 мг на добу. 4. Знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ. 5. Відмінити препарат якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ.	1. Не слід недооцінювати соціально-економічні фактори та тривалий перебіг хвороби. 2. Вираженість симптомів депресії може коливатись протягом терапії відбуватися покращення у разі ефективної ХТ. 3. Депресія в анамнезі не є протипоказанням для призначення цих препаратів, але це може збільшити ризик розвитку депресії.
Гіпотіроїдизм	**PAS, Et/Pt**	1. Розпочати терапію тироксином.	1. Симптоми гіпотіроїдизму повністю зникають після відміни ПАСКу або Et/Pt. 2. Комбінація Et/Pt з ПАСКом частіше викликає гіпотіроїдизм ніж їх роздільний прийом.
Нудота, блювота	**Et/Pt, PAS,** H, E, Z	1. Мати препарати для проведення дегідратації, розпочати дегідратаційну терапію при показаннях. 2. Призначити терапію для лікування нудоти. 3. Знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ. 4. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ (рідко потрібно).	1. Нудота і блювота виникають в перші тижні терапії і, як правило, зменшуються з часом та під впливом ад'ювантної терапії. 2. Необхідно проводити моніторинг електролітів крові, у разі блювоти, що повторюється. 3. Симптоми зникають при відміні препарату, який викликав цю побічну реакцію. 4. Сильні болі в животі та гострий живіт можуть бути у пацієнтів, які приймають клофазимін. Цей побічний ефект рідко виникає, при його виникненні необхідна відміна клофазиміну.
Електролітний	**Cm,**	1. Визначити рівень калію.	1. У випадку важкої гіпокаліємії показана

дисбаланс (гіпокаліємія, гіпомагніємія)	Km, Am, S	2. Якщо рівень калію низький, визначити рівень магнію (та кальцію, якщо підозрюють гіпокальціємію). 3. При необхідності відновити рівень електролітів.	госпіталізація. 2. Спіронолактон 25 мг 2 рази на день може знизити рівень натрію і підвищити рівень магнію.
Ретробульбарний неврит	**E**	1. Відмінити етамбутол. 2. Направити пацієнта до офтальмолога.	1. Як правило, симптоми зворотні при відміні етамбутолу. 2. В рідких випадках при ретробульбарний неврит може викликатись стрептоміцином.
Артралгії	**Z,** фторхінолони	1. Розпочати терапію нестероїдними протизапальними препаратами. 2. Знизити дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії. 3. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму хіміотерапії.	1. Симптоми артралгії, як правило, зменшуються з часом без додаткових втручань. 2. Рівень сечової кислоти може підвищуватися у пацієнтів, які приймають піразинамід. В таких випадках алопурінол не призводить до нормалізації рівня сечової кислоти.

Примітка. Препарати, виділені жирним шрифтом, частіше викликають побічні ефекти.

Медичні засоби, які використовуються при виникненні побічних реакцій

Побічна реакція	Препарати
Нудота, блювота, шлунково-кишкові розлади	Метоклопрамід, дименгідрінат, прометазин, препарати вісмуту, сукральфат
Печія, порушення кислотності шлунку, гастрит, виразка	Н2-блокатори (ранітидин, циметидин, фамотидин та ін.), інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол та ін.). Уникати антацидних засобів, тому що вони можуть зменшувати всмоктування фторхінолонів
Оральний кандидоз (крім ВІЛ-інфікованих пацієнтів)	Флуконазол, клотримазол
Діарея	Лоперамід
Депресія	Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (флуоксетин, сертралін), трициклічні антидепресанти (амітриптилін)
Тривожний стан	Лоразепам, діазепам,
Безсоння	Дименгідрінат
Психози	Галоперідол, рисперідон (використовується бензотропін або біперіден для попередження екстрапірамідальних ефектів)
Судоми	Фенітоін, карбамазепін, вальпроєва кислота, фенобарбітал
Профілактика неврологічних побічних реакцій циклосерину	Піридоксин (вітамін В6)
Периферична нейропатія	Піридоксин (вітамін В6)
Вестибулярні симптоми	Дименгідринат, цинаризін, прометазін
Міалгія, артралгія, головний біль	Ібупрофен, парацетамол, препарати, що містять кодеїн
Шкіряні реакції, іхтіоз	Гідрокортизонова мазь, каламін, каладріл
Системні реакції гіперчутливості	Антигістамінні препарати (дифенгідрамін, хлорфенірамін, дименгідрінат), кортикостероїди (преднізолон, дексаметазон)
Бронхоспазм	Інгаляційні бета-агоністи (альбутерол та ін.), інгаляційні кортикостероїди (беклометазон та ін.), оральні стероїди (преднізолон), ін’єкційні стероїди (дексаметазон, метилпреднізолон)
Гіпотироїдизм	Левотироксин
Електролітний дисбаланс	Калій-магнієві замінники

12.3 Організація лікування та прихильність до лікування

Належна організація лікування підвищує прихильність до нього з боку хворих та покращує ефективність протитуберкульозної ХТ. Лікування організують таким чином, щоб максимально враховувались персональні особливості пацієнта та його інтереси.

12.3.1 Навчання пацієнтів

Навчання необхідно проводити не тільки з пацієнтами, а й з членами їх родини. Пацієнту та його родичам дається наступна інформація:

– про відмінність мультирезистентного туберкульозу від звичайного;

– особливості лікування;
– потенційні побічні реакції від протитуберкульозної ХТ, їх профілактику та наслідки (більшість з них не призводять до функціональних або органічних ушкоджень органів та систем, зникають при відміні препарату, що їх викликав);
– необхідність суворого дотримання режиму ХТ та наслідки переривання лікування.
Навчання проводять на початку лікування та протягом усього курсу ХТ. В процесі навчання беруть участь лікарі, медичні сестри, працівники громадських організацій та інші особи, що надають медичну допомогу та здійснюють ДОТ.
Матеріали слід подавати у зрозумілій для пацієнта формі залежно від його рівня освіти.

Прихильність до лікування
У більшості пацієнтів з МР ТБ були проблеми з прихильністю до лікування на попередніх етапах. У випадку лікування МР ТБ ці проблеми можуть знову виникати, враховуючи тривалий курс ХТ та грішу переносимість ПТП II ряду.
Формування прихильності до лікування здійснюють наступними шляхами:
– навчання пацієнтів на членів їх родини;
– емоційна підтримка;
– соціальна допомога;
– профілактика, рання діагностика та лікування побічних реакцій від протитуберкульозної ХТ.

Організація ДОТ
Оскільки невдача лікування випадку МР ТБ призведе до серйозних наслідків як для пацієнта, так і для суспільства, якісне здійснення ДОТ – головна задача лікування.
Основний принцип ДОТ випадку МР ТБ – максимальна зручність для пацієнта та членів їх родини. При виборі місця проведення ДОТ враховують:
– місце розташування недалеко від дому або роботи;
– можливість швидкого обслуговування пацієнта;
– сувора конфіденційність.
Особи, що здійснюють ДОТ:
– медичні працівники;
– працівники громадських організацій.
Найкращий варіант організації ДОТ, якщо його здійснюють медичні працівники, оскільки на їх навчання необхідно витратити менше часу. Навчання працівників громадських організацій для здійснення ДОТ випадку МР ТБ потребує більш серйозної та неодноразової підготовки порівняно з випадками звичайного ТБ та постійної супервізії медичними працівниками.
ДОТ не повинні проводити члени родини, оскільки хворі можуть ними маніпулювати.

Соціальна допомога
Серед хворих на МР ТБ легень багато осіб, що не працюють. Підвищити прихильність до лікування можна за рахунок соціальної допомоги у вигляді проїзних білетів, продуктових та/або гігієнічних наборів.

Емоційна підтримка
Депресія та стигма є у більшості хворих на МР ТБ. Це негативно впливає на прихильність до лікування. Побічні реакції від ПТП II ряду можуть також викликати та/або заглиблювати депресію, що знижує прихильність до лікування. Емоційна підтримка з позитивними орієнтирами щодо виліковування – це необхідний елемент підвищення прихильності до лікування. Таку підтримку здійснюють як в групових, так і в індивідуальних бесідах. Неформальна підтримка потрібна щоденно від лікарів, медичних сестер та осіб, що здійснюють ДОТ.
Робота з пацієнтами, які неприхильні до лікування
Якщо пацієнт не з’явився в місце проведення ДОТ, пацієнта слід швидко розшукати в той же день до перерви в лікуванні. До пацієнта слід навідатись додому і в дружній бесіді вислухати

причину з якої він пропустив дозу. Неприпустимі звинувачення. Слід впевнити пацієнта в необхідності продовження лікування.

Коментар робочої групи:

ВООЗ 2011 р.:WHO. Guidelines for programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/ 2011.6

Моделі догляду при веденні МР ТБ

Рекомендація

Хворих на МР ТБ слід лікувати переважно в амбулаторних умовах, а не за моделями догляду, основаними здебільшого на госпіталізації *(умовна рекомендація,* ⊕○○○ */дуже низька якість доказової бази).*

Доказова база

Результати моделей догляду за хворими на МР ТБ, основаних переважно на клінічному амбулаторному лікуванні, порівнювалися з результатами моделей, в яких використовувався здебільшого стаціонарний догляд в умовах лікарні. При цьому використовувалися дані опублікованих і неопублікованих досліджень щодо економічної ефективності, проведених у чотирьох країнах (Естонії, Перу (*17*), Філіппінах (*18*) і Російській Федерації (у Томській області)). Схема цих неекспериментальних досліджень не дозволила провести безпосереднє порівняння ефектів моделей догляду. Ураховуючи, що жодне з цих досліджень не було рандомізованим контрольованим випробуванням, якість доказової бази вважається дуже низькою. Економічна ефективність моделювалася для всіх можливих держав-членів ВООЗ в імовірнісному аналізі даних чотирьох країн (50).

Стислі висновки

Вартість широко варіювалася залежно від модельованих умов. Витрати на 1 відвернений рік життя, скоригований на непрацездатніст, за амбулаторною моделлю в одному закладі іноді були вищими за витратами на 1 відвернений рік життя, скоригований на непрацездатність, за стаціонарною моделлю в іншому закладі. Проте, витрати на 1 відвернений рік життя, скоригований на непрацездатність, при амбулаторному догляді були меншими, ніж при стаціонарному догляді, в переважній більшості умов (принаймні 90%), для яких моделювалася економічна ефективність. Коливання економічної ефективності по закладах найсильніше корелювалося зі змінами у витратах на загальні послуги з охорони здоров'я та інших витратах, не пов’язаних із придбанням препаратів. Незважаючи на обмеження наявних даних, не було знайдено доказів, які б суперечили даній рекомендацій і які б показали, що догляд стаціонарною моделлю призводить до більш сприятливих результатів лікування.

Переваги

Загальна економічна ефективність догляду за хворим, який проходить лікування від МР ТБ, може бути покращено за допомогою амбулаторної моделі. Переваги включають зменшення споживаних ресурсів та значну кількість відвернених смертельних наслідків серед первинних і вторинних хворих порівняно з моделями, основаними на госпіталізації. Цей результат оснований на клінічному амбулаторному лікуванні (де пацієнти відвідують лікувально-профілактичний заклад); у деяких умовах амбулаторне лікування вдома (яке проводить працівник від громади) може ще більше підвищити економічну ефективність. Переваги завдяки зменшенню передачі захворювання можна очікувати тільки за умови, що і вдома, і у клініці вживаються належні заходи інфекційного контролю. Потенційний контакт з особами, які інфіковані, можна звести до мінімуму шляхом зменшення або уникнення госпіталізації, де це можливо, зменшення відвідань поліклінік пацієнтами, уникнення переповнення палат і зон очікування, а також надання пріоритету методикам ведення ТБ, основаним на общинному догляді (*51*). Режим лікування, застосований в одному з досліджень амбулаторного догляду, відносився до часу, коли комбінації препаратів були ще

не оптимізовані, тому досягнуті результати, ймовірно, поступалися результатам, яких можна досягнути за допомогою існуючих нині режимів. Поміщення в лікарню пацієнтів, які цього не потребують, може також мати важливі соціальні та психологічні наслідки, які необхідно враховувати.

Ризики

Можуть існувати деякі значні перешкоди для доступу до клінічного амбулаторного догляду, зокрема відстань до медичного закладу та супутні витрати для пацієнтів. Перекладання витрат з надавача послуг на пацієнта необхідно уникати, і реалізація цього підходу може потребувати залучення відповідних помічників. Очікується, що призначення хворим належної терапії зменшить бактеріальне навантаження і передачу медикаментозно-резистентного ТБ, але заходи інфекційного контролю при догляді вдома і в лікувальному закладі повинні бути частиною амбулаторної моделі догляду, щоб зменшити ризик передачі захворювання в домогосподарствах, громаді та клініках. Програмам боротьби з ТБ доведеться розглянути питання про те, чи здатні вони перерозподілити ресурси між стаціонарним і амбулаторним доглядом, з метою впровадження необхідних змін у веденні пацієнтів. Вибір між цими варіантами вплине на здійсненність даної рекомендації у конкретній програмі.

Значущість і пріоритети

Високу значущість було надано збереженню ресурсів і таким результатам для пацієнтів, як запобігання смертності та передачі МР ТБ в результаті затримки у встановленні діагнозу та початку стаціонарного лікування. Завжди повинна бути забезпечена наявність резервного закладу для ведення хворих, які потребують стаціонарного лікування. Це може бути необхідно в певних групах хворих, які зазнають особливого ризику, таких як діти в інтенсивній фазі лікування, щодо яких протягом певного періоду часу може потребуватися ретельний моніторинг.

Пробіли у дослідженнях

Процес розроблення цих керівних принципів виявив деякі важливі пробіли у знаннях, які треба заповнити у майбутніх дослідженнях, особливо в контексті широкомасштабного поширення лікування хворих на медикаментозно-резистентний ТБ. Основні пробіли наведені нижче:

- відсутність доказової бази середньої або високої якості за результатами рандомізованих контрольованих випробувань для оптимізації режимів лікування хворих на МР ТБ, зокрема щодо найкращої комбінації препаратів і тривалості лікування;
- відсутність доказової бази щодо найкращих схем прийому препаратів у лікуванні хворих зі резистентністю до ізоніазіду, хворих на РМР ТБ та пацієнтів зі резистентністю до багатьох препаратів, не хворих на МР ТБ;
- дуже обмежена інформація про лікування МР ТБ у дітей;
- виявлення найбільш ефективної ХП для осіб, які контактують із хворими на МР ТБ;
- терапія для полегшення негативних реакцій, пов’язаних із ПТП II ряду.

Декілька з наведених вище пробілів було виявлено в ході огляду, результати якого бути опубліковані у 2008 році (*52*). Як очікується, дане оновлення керівних принципів стимулюватиме посилення підтримки досліджень щодо лікування та інших аспектів програмного ведення хворих із медикаментозно-резистентним ТБ.

Коментар робочої групи:
ВООЗ 2008 р.:WHO. Guidelines for programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402

Ведення випадків невдачі лікування мультирезистентного туберкульозу

Визначення ризику невдачі лікування

Якщо через 4 міс лікування в пацієнтів не визначають покращання, то існує високий ризик невдачі лікування. Всіх пацієнтів з клінічним, рентгенологічними або бактеріологічними ознаками прогресування захворювання або появою цих ознак після 4-х місяців лікування слід розглядати як кандидатів до визначення в них невдачі лікування.

В таких випадках слід запровадити наступні кроки:

– слід подивитися картку хворого (ТБ 01) і впевнитися, що пацієнт приймав препарати;

– слід передивитися режим ХТ з урахуванням попереднього анамнезу та даних тестів медикаментозної чутливості. Якщо визначено, що режим ХТ неадекватний, слід провести його корекцію;

– необхідно повторити бактеріологічне дослідження мокротиння. Дані мікроскопії мазка мокротиння та культурального дослідження найбільш інформативні ознаки ефективності терапії. Один позитивний результат культурального дослідження при хороших клінічних даних може вказувати на лабораторну контамінацію або помилку. В такому випадку слід орієнтуватися на наступний результат культурального дослідження. Якщо цей результат буде негативним, або кількість колоній в ньому зменшиться, це буде означати ефективне лікування. Позитивні результати мікроскопії мазка з негативними результатами культурального дослідження можуть вказувати на мертві бактерії в мазках і не означати невдачі лікування. Повторні культуральні та мікроскопічні негативні результати у пацієнтів з клінічним та рентгенологічним прогресуванням процесу можуть свідчити про неправильно встановлений діагноз ТБ;

– медичний працівник має впевнитись, що пацієнт приймає всі призначені препарати. З пацієнтом слід провести неформальну перехресну бесіду у відношенні прийому ПТП без присутності особи, що здійснює ДОТ. Таку ж бесіду проводять з особою, що здійснює ДОТ. Таку тактику обирають для того, щоб встановити або відхилити факт маніпуляції пацієнтом особи, що здійснює ДОТ. Якщо запідозрений факт маніпуляції, особа, що здійснює ДОТ, має бути заміненою або пацієнт переведений в інший ДОТ-кабінет;

– деякі хвороби можуть знижувати абсорбцію препаратів в шлунку (хронічна діарея, яка може бути у хворих з ВІЛ-інфекцією);

– слід розглянути можливість хірургічного лікування.

Цикл лікування хворих на МР ТБ включає наступні дії. Якщо немає відповіді на лікування, переглядається режим ХТ та план лікування, у разі необхідності складається нова лікувальна тактика. Якщо у пацієнта постійно визначають в мазках мокротиння КСБ або в культурі МБТ через 4 місяці та при цьому реєструють клінічне та рентгенологічне покращення, режим ХТ не змінюють. У випадку зміни режиму лікування через невдачу лікування в новий режим ХТ слід включати не менше 4-х ефективних препаратів і розглядати можливість хірургічного лікування. Заборонено додавати 1 або 2 препарати до режиму ХТ, який призві до невдачі лікування. Заміну схеми лікування проводять не раніше ніж 4–6 місяці у разі продовження бактеріовиділення, яке підтверджується клінічною та рентгенологічною невдачею.

Показання для припинення лікування

Протягом 3–4 місяців оцінюють необхідні зміни обраного плану лікування. Якщо у пацієнта відбувається прогресування хвороби або визначають відсутність ефекту від запровадженого лікування, слід визначити високий ризик невдачі лікування. Невдачу лікування неприпустимо оцінювати за одним критерієм. Хоча невдачу лікування не легко визначити, більш просто встановити момент, коли у пацієнта перестало відбуватися покращення.

Ознаки, які вказують на невдачу лікування:

– постійне бактеріовиділення, яке визначають шляхом мікроскопії мазка мокротиння або культурального дослідження після 8–10 місяців лікування;

– ознаки прогресування ТБ або двобічний деструктивний процес, при якому унеможливлюється виконання хірургічних втручань;

– поширена резистентність, при якій відсутня можливість додати до режиму ХТ два

препарати;
– кахексія, дихальна недостатність.

Для того, щоб встановити невдачу лікування, необов'язково визначати у пацієнта всі перераховані вище ознаки. Виліковування маловірогідно, коли присутня хоча б одна з цих ознак.

Епідеміологічне визначення невдачі лікування часто відрізняється від того, яке існує під час відміни терапії. Епідеміологічне визначення є результат лікування для когортного аналізу, тоді як клінічне рішення відмінити ХТ роблять після клінічного спостереження, коли вичерпані всі можливості лікування.

13.4 Відміна хіміотерапії

Якщо прийнято рішення про невдачу лікування, рекомендується відмінити ХТ, якщо медичний персонал, який має тісний зв'язок з хворим, впевнений, що усі препарати були застосовані та не існує можливості додавання інших препаратів чи застосування хірургічного втручання.

Існує два важливих аргументи для відміни ХТ та переходу на паліативне лікування. Перший аргумент стосується якості життя хворого: всі препарати, які застосовують в режимі ХТ, мають значні побічні реакції, і продовження ХТ, яка не призводить до ефекту, викликає додаткові страждання. Другий аргумент стосується здоров'я суспільства: подовження режиму ХТ, який не призводить до ефекту, супроводжується поширенням медикаментозної резистентності штаму МБТ, який виділяє хворий, з формуванням суперрезистентного штаму та передачею його на інших.

Прийняття рішення про відміну хіміотерапії

Прийняття рішення про відміну ХТ здійснюється членами всієї команди, яка проводить лікування, включаючи лікарів, медичних сестер та осіб, що здійснюють ДОТ.

Якщо таке рішення прийняте, складається план, який має бути наданий пацієнту та членам його родини. Цей план включає кількість візитів на декілька місяців. Домашні візити пацієнтів є гарною нагодою поспілкуватись з членами родини пацієнта і подивитись ни умови його проживання.

Не рекомендується відміняти протитуберкульозну терапію, якщо пацієнт не розуміє причини цієї дії і не погоджується з відміною протитуберкульозної терапії та підсиленням паліативного лікування.

Паліативне лікування пацієнтів з невдачею лікування у випадку мультирезистентного туберкульозу

Паліативне лікування складається з наступних пунктів:
– знеболювання та зменшення симптомів захворювання. Парацетамол або кодеїн з парацетамолом полегшує помірну біль, зменшує кашель;
– можливе застосування ізоніазиду та рифампіцину, не зважаючи на наявність до них резистентності МБТ;
– лікування дихальної недостатності: оксигенотерапія;
– харчування. Потрібнене харчування маленькими порціями. Симптоматичне лікування нудоти;
– регулярні медичні візити;
– продовження прийому патогенетичних препаратів. У хворих з депресією застосовують відповідні ліки;
– госпіталізація, догляд в умовах хоспісу або дому. Перебування пацієнтів в умовах хоспісу або стаціонару має преваги над домашнім доглядом через більш доступну медичну допомогу та кращий інфекційний контроль;
– догляд, профілактика пролежин, м'язових контрактур, санітарно-гігієнічні заходи;
– інфекційний контроль. Пацієнти лишаються контагіозними протягом всього життя. Заходи інфекційного контролю мають суворо дотримуватись.

Лікування осіб, які були в контакті з хворими на мультирезистентний туберкульоз

Лікування дорослих осіб із симптомами захворювання, які були в контакті з хворими на туберкульоз

У всіх випадках розвитку ТБ в осіб, що були з вогнища МР ТБ, проводять культуральне дослідження мокротиння та ТМЧ. До отримання результату ТМЧ або відсутності росту МБТ призначають емпіричний режим ХТ, який базується на результатах ТМЧ особи, від якої відбулося інфікування, або за стандартним режимом ХТ для 4 кат., який використовують в даному регіоні. Затримка діагностики МР ТБ і початку правильного лікування призводить до підвищення летальності та поширенню резистентних штамів МБТ.

Якщо у пацієнта з симптомами захворювання з вогнища МР ТБ не підтвердився ТБ, призначають антибіотики широкого спектру дії. При відсутності ефекту від цього лікування виконують КТ легень, фібробронхоскопію з мікроскопічним та культуральним дослідженням промивних вод, та інші методи діагностики, які можуть бути інформативними для встановлення діагнозу.

Якщо у пацієнта з симптомами захворювання не підтвердився діагноз активного ТБ, фізикальне обстеження, мікроскопічне та культуральне дослідження мокротиння виконують щомісячно з повторною рентгенографією у разі необхідності.

Лікування дітей із симптомами захворювання, які були в контакті з хворими на туберкульоз

Запідозрити МР ТБ у дітей можна в наступних випадках:

– дитина у близькому контракті з хворим на МР ТБ;

– дитина, яка була в контакті з хворим, який помер від ТБ на фоні лікування з високим ризиком МР ТБ (особа, яка тривалий час неефективно лікувалась, переривала лікування);

– дитина з лабораторно підтвердженим діагнозом ТБ, в якої відсутній ефект від лікування при застосуванні адекватного стандартного режиму ХТ.

Діагноз ТБ у дітей встановити важче, ніж у дорослих. Симптоми тривалого кашлю, задишки, відставання в фізичному розвитку, інтермітуючі лихоманки для дітей є неспецифічними. Бактеріологічне підтвердження утруднюється через відсутність мокротиння та рідке виділення МБТ, оскільки діти хворіють на первинні форми ТБ.

У дітей, що мали контакт з хворим на МР ТБ ,проводять наступні обстеження:

- клінічний огляд з детальним вивченням анамнезу захворювання;
- туберкуліновий тест;
- рентгенологічне обстеження органів грудної клітки (бажано виконати КТ);
- мікроскопічне та культуральне дослідження мокротиння, індукованого мокротиння, аспірату шлунку/промивних вод;
- ТМЧ у разі росту МБТ.

Якщо результати туберкулінової проби перевищують 5 мм, проте рентгенологічні та лабораторні дані не підтверджують діагноз ТБ, призначають антибіотики широкого спектру дії. Дітей спостерігають і періодично повторюють перераховані вище обстеження.

Якщо у дитини встановлений активний ТБ, призначають емпіричний режим ХТ за даними ТМЧ особи, від якої відбулося інфікування, або за стандартним режимом ХТ для 4 кат., який використовують в даному регіоні. Затримка діагностики МР ТБ і початку правильного лікування призводить до прогресування ТБ та підвищення летальності.

Хіміопрофілактика у осіб з вогнищ мультирезистентного туберкульозу

Оскільки немає доказів, що контактна особа інфікувалась мультирезистентними штамами МБТ, специфічна профілактика не проводиться або проводиться ізоніазидом, як і у випадках контакту із хворими на звичайні форми ТБ.

За контактними пацієнтами здійснюють диспансерне спостереження протягом 2 років. Препарати II ряду призначають тільки у випадку розвитку активного захворювання.

Медикаментозна резистентність та інфекційний контроль

Передача інфекції, викликаної резистентними штамами МБТ, здійснюється таким же чином,

як і чутливими. Проте, оскільки хворі з МР ТБ лишаються заразними більш тривалий період, вони можуть інфікувати більшу кількість людей.

Інфекційний контроль за МР ТБ здійснюється таким же чином як і за звичайним ТБ, і відрізняється деякими елементами, які є специфічними для МР ТБ.

Інфекційний контроль включає 3 компоненти: адміністративний, інженерний, індивідуальний захист органів дихання.

Значення швидких тестів медикаментозної чутливості в інфекційному контролі

Швидкі тести для визначення резистентності до рифампіцину та іншим препаратам є ефективний метод ідентифікації осіб з МР ТБ для їх швидкої ізоляції та відділення від інших хворих.

Система обліку та звітності

Основні реєстраційні форми і облік інформації

Хворі на МР ТБ реєструються за 4 кат., в якій використовуються облікові форми, що відрізняються за інформацією від облікових форм інших категорій.

Медична карта лікування хворого 4 категорії (ТБ 01)

Ця карта є ключовим інструментом медичного персоналу для щоденного лікування хворих. Заповнюється медичним працівником при прийомі ПТП.

Коли пацієнт виписується із стаціонару після перших місяців лікування, карта або її копія супроводжує пацієнта. Копію карти можна використовувати як реєстраційну форму для внесення фінальних результатів лікування.

Медична карта лікування хворого для 4 категорії включає наступні розділи:

Сторінка 1

- **Базова демографічна та клінічна інформація.** Прізвище, адреса, стать, вік, вага.
- **Реєстраційний номер за 4 категорією.** Це новий номер для кожного пацієнта, якого зараховано в 4 кат.
- **Дата реєстрації за 4 категорією.**
- **Місце, номер та дата реєстрації при попередньому лікуванні.**
- **Реєстраційна група згідно попереднього протитуберкульозного лікування та результатів когортного аналізу попереднього лікування:** новий випадок, рецидив, лікування після перерви, лікування після невдачі 1-го курсу ХТ, лікування після невдачі повторного курсу ХТ, переведений, інші**.**

1.Епізоди попереднього лікування. Цей розділ перераховує і описує будь-яке попереднє протитуберкульозне лікування та його результати. Починають з більш раннього періоду лікування і маркірують його номер 1. Специфічні препарати розміщаються в блоці згідно їх абревіатур. (Абревіатура також наведена на лицьовій стороні індивідуальної карти лікування ТБ 01). Результати будь-якого попереднього лікування також мають вноситися туди (виліковування, завершене лікування, невдача, перерва).

2.Використання ПТП II ряду при попередньому лікуванні. В цьому розділі відповідають “так”, якщо пацієнт отримував будь-який препарат II ряду 1 чи більше місяців, що перераховані на лицьовій стороні медичної карти лікування ТБ 01. В протилежному випадку відповідають “ні”.

3.Інформація про ВІЛ-статус. Цей розділ реєструє чи проводилось коли-небудь тестування на ВІЛ, дата тестування.

Сторінка 2

• **Моніторинг шляхом мікроскопії мазка та культурального дослідження мокротиння.** Вносять дату, номер зразка та результати мікроскопічного та культурального дослідження. Місяць “0” – це вихідні результати бактеріологічних досліджень на початку лікування за 4 кат.

• **Результати ТМЧ.** Вносяться дата та результати ТМЧ

Сторінка 3

• **Режим лікування.** У відповідні секції вносять початковий режим лікування хворого за 4 кат. та будь які зміни в процесі лікування. Один рядок використовується для кожної дати зміни препарату/препаратів в режимі ХТ. Якщо доза препарату поступово підвищується на початку лікування (наприклад, етіонамід починали з 250 мг та збільшували дозу на 250 мг кожні 3 дні до досягнення повної дози), ця інформація не заноситься в індивідуальну карту лікування.

• **Реєстрація щоденного прийому протитуберкульозних препаратів під безпосереднім наглядом.** Один рядок на місяць спрощує швидку оцінку прихильності до лікування. Одна ячейка передбачена для щоденної відмітки про прийом призначеного режиму ХТ.

• **Маса тіла, лабораторний та рентгенологічний моніторинг.** Ці пункти відмічають в останній колонці карти. Масу тіла– цифрою, лабораторний моніторинг (аналізи) – позначкою “+” – так виконували, “–“ – ні не виконували; рентгенологічний моніторинг (через кому) – позначкою “+” – так виконували, “–“ – ні не виконували. Рекомендуємі інтервали цих досліджень наведені в розділі 7.2.

• **Результати лікування.** В кінці лікування результати повинні бути внесеними в індивідуальну карту. Результати лікуванні наведені в розділі 1.3.

Реєстр хворих 4 категорії. Журнал реєстрації хворих 4 категорії (ТБ 03)

Для 4 кат. має бути окремий журнал реєстрації хворих.

Якщо пацієнти переводяться в 4 кат. через мультирезистентність, то в загальному регістрі (журналі реєстрації випадків ТБ в районі ТБ 03) не відмічають результати лікування за кат. 1, 2, 3. Перевід в 4 кат. фіксується в цих категоріях як “Заміна на 4 кат.”. Результати їх лікування будуть внесені в журнал реєстрації хворих 4 кат..

Якщо у пацієнта моно- або полірезистентність МБТ, яка потребує невеликої корекції лікування, вони лишаються в тій категорії, що розпочали лікування, із внесенням необхідних змін в режим лікування. Ці зміни вносять також в журнал реєстрації випадків ТБ в районі (ТБ 03). Проте, якщо у пацієнта підозрюють мультирезистентність, він має лікуватися за стандартним режимом ХТ для МР ТБ та бути переведеним в 4 кат. як описано вище.

В журнал реєстрації хворих 4 кат. вносять всіх пацієнтів, які зараховані в 4 кат. (розділ 1.2). Журнал реєстрації хворих 4 кат. заповнюється із використанням інформації з медичної карти лікування хворого ТБ 01 і обновлюється регулярно новою інформацією. При первинній реєстрації, як правило, заповнюється тільки 8 колонок, решту інформації отримують з карти ТБ 01 протягом лікування хворого.

Особа, відповідальна за ведення журналу (районний фтизіатр), має вводити інформацію в журнал зразу ж, як тільки хворого зараховують в 4 кат., з внесенням дати реєстрації. Необхідно відділяти квартали додатковим рядком. Для того, щоб пацієнт був вчасно зареєстрований в журналі ТБ 03 для 4 кат., інформація про пацієнта із стаціонару, де встановлений діагноз МР ТБ і де він розпочав лікування, по телефону (електронною або звичайною поштою) повідомляється районному фтизіатру.

Деякі пацієнти (з високим ризиком МР ТБ) можуть реєструватися пізніше, коли будуть отримані результати ТМЧ.

Якщо пацієнт був неправильно зарахований в і результати ТМЧ не підтвердили мультирезистентність, він може бути легко переведеним знову в загальний реєстр (журнал

реєстрації випадків ТБ в районі ТБ 03) та повернутися на режим ХТ тієї категорії, де він був первинно зареєстрованим. Інформація про цих пацієнтів має бути викресленою з журналу реєстрації хворих 4 кат. Лишається тільки призві ще, ім'я, по-батькові та коментарій в останній колонці, що у пацієнта підтвердився ТБ із чутливими МБТ.

Пацієнти з РМР ТБ, що зараховані в 4 категорію та внесені в журнал для хворих 4 кат., в яких за результатами ТМЧ встановили моно- або полі-резистентність, можуть також закінчити своє лікування в тій категорії, де вони були первинно зареєстрованими з необхідними змінами режиму ХТ згідно з результатами ТМЧ. Цих пацієнтів також переводять в загальний реєстр (журнал реєстрації випадків ТБ в районі) як описано вище. Результат ТМЧ має бути вписаний в журнал реєстрації хворих 4 кат. (в останню колонку). Інформацію про всіх пацієнтів, які переведені в загальний регістр із реєстру для 4 категорії, заносять в журналі в той рядок, де ці пацієнти були вперше зареєстровані, з подальшим обновленням інформації у процесі лікування.

В журнал реєстрації хворих 4 кат. пацієнти вносяться відразу як їх зарахували в 4 кат., не залежно від того розпочали вони лікування, чи ні.

В журнал реєстрації хворих 4 категорії вносять наступну інформацію:

- **Реєстраційний номер за 4 категорією.** Це індивідуальний номер для кожної особи, що зарахована в 4 кат.

- **Дата реєстрації в 4 категорії.**

- **Призвіще, ім'я, по-батькові, стать, дата народження, адреса.**

- **Номер реєстрації в журналі реєстрації випадків туберкульозу в районі (загальному регістрі).** Всі пацієнти мають бути занесеними в журнал реєстрації випадків ТБ в районі. Пацієнти, які за будь-яких причин не були зареєстрованими в журналі реєстрації випадків ТБ в районі, мають бути спочатку зареєстрованими там з присвоєнням номеру, а потім переведеними в 4 кат. та зареєстрованими в журналі реєстрації хворих 4 кат.

- **Локалізація туберкульозу.** Легеневий або позалегеневий (якщо пацієнт має легеневий та позалегеневий процес, він має бути зареєстрований як ТБЛ).

- **Група реєстрації.** Описано в розділі 1.2.

- **ТМЧ.** Дата та результати. Пацієнт може мати більше 1 результату ТМЧ. Вводити потрібно тільки той результат, на підставі якого він був зарахований в 4 кат. Якщо даних ТМЧ ще немає, їх занесуть пізніше , коли отримають результат. Наступні результати ТМЧ не вносяться в журнал. Якщо у пацієнта декілька результатів ТМЧ у процесі лікування, вони відмічаються тільки в формі ТБ 01.

- **Причина реєстрації** в 4 кат. Причини реєстрації в 4 кат. включають підтвердження результатами ТМЧ або ризик МР ТБ (РМР ТБ).

- **Режим за 4 категорією**. Абревіатурою вводять призначений режим ХТ та дату початку лікування.

- **Моніторинг результатів лікування за мікроскопією мазка та культуральним дослідженням мокротиння.** Вводять дату та результат.

- **Фінальний результат лікування.** Розділ 1.2.

- **ВІЛ-тестування**.

- **Коментарії**. В цей розділ вноситься додаткова інформація (у тому числі про те, що у пацієнта не підтвердився діагноз МР ТБ та він переведений з загальний реєстр в попередню категорію.

Реєстр хворих 4 категорії. Лабораторні журнали реєстрації результатів мікроскопічного та культурального досліджень (ТБ 04/1, ТБ 04/2)

В цих журналах реєструють результати мікроскопічного та культурального дослідження. Результати ТМЧ у хворих 4 кат. заносять в окремий журнал. Журнал результатів ТМЧ регулярно співставляють з журналом реєстрації хворих 4 кат., для того щоб бути впевненим, що усі випадки МР ТБ зареєстровані в 4 категорії та внесені у відповідний журнал.

Реєстр хворих 4 категорії. Направлення на мікроскопічне та культуральне дослідження (ТБ 05, ТБ 06)

Мікроскопічне та культуральне дослідження мазка мокротиння виконують в усіх випадках підозри на МР ТБ. Перша частина форми 06 повністю відповідає формі 06 по ДОТ програмі, середня частина форми передбачена для направлення на ТМЧ, в останній частині форми вказують результати культурального дослідження та ТМЧ. Форма, в яку внесені результати дослідження направляється в клінічне відділення.

Реєстр хворих 4 категорії. Квартальний звіт про кількість хворих 4 категорії (ТБ 07)

В цьому звіті міститься інформація про кількість хворих, які зареєстровані в 4 кат. і кількість хворих, які розпочали лікування за режимом за 4 кат. Значення має проміжок часу від моменту реєстрації до початку лікування та кількість хворих, що отримує лікування. Цей звіт показує також як багато хворих на МР ТБ зареєстровано в кварталі, тип випадку.

Цей звіт заповнюється із затримкою в 1 квартал, для того, щоб був час отримати результати культурального та мікроскопічного дослідження. Наприклад, про пацієнтів, які зареєстровані в першому кварталі року (від 1 січня до 31 березня) звітують в третьому кварталі після 1 липня.

13.1.2 Реєстр хворих 4 категорії. Звіт про результати лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії через 6 місяців (ТБ 08)

Попередні результати кожної когорти пацієнтів за квартал, які зареєстровані в 4 кат. слід оцінювати через 6 місяців наприкінці інтенсивної фази. Цей звіт надсилається в Центральний реєстр для 4 категорії. Цей звіт потрібен для того, щоб проводити моніторинг програми за попередніми результатами в когорті, оскільки остаточні результати їх лікування будуть отримані через 2–3 роки від початку лікування. Для більш повного моніторингу програми рекомендується готувати цей звіт через 9 місяців, коли остаточно закривається когорта. На цей час будуть отримані результати культурального дослідження усіх пацієнтів в когорті. Наприклад, звіт про пацієнтів, які почали лікування в I кварталі року (від 1 січня до 31 березня) подається в “Звіті про результати лікування на кінець інтенсивної фази” з 1 січня наступного року.

Реєстр хворих 4 категорії. Річний звіт про результати лікування хворих 4 категорії (ТБ 09)

Цей звіт показує результати лікування за рік, що підтверджено результатами мікроскопічних та культуральних досліджень. Оскільки лікування має тривалий термін, форма 09 заповнюється через 24 і 36 місяців після того, як останній пацієнт розпочав лікування в когорті. Більшість пацієнтів закінчують лікування через 24 місяці і це дозволить оцінити попередні результати за показником виліковування. Оскільки декілька пацієнтів можуть лікуватися довше ніж 24 місяці, форма заповнюється знову через 36 місяців після того, як останній пацієнт розпочав лікування в когорті. Тільки 36-місячна оцінка результатів лікування є фінальним звітом.

Результати лікування пацієнтів, які були зараховані та потім переведені в звичайний реєстр через те, що діагноз МР ТБ був не підтверджений, аналізуються в тій категорії, в яку він переведений.

Реєстрація та лікування хворих з хронічними випадками туберкульозу

Хронічний ТБ діагностують у пацієнтів, в яких визначають невдачу повторного курсу лікування за 2 кат. Хворі з хронічним ТБ зараховуються в 4 кат., згідно якої лікуються.

10. Ведення латентного туберкульозу

10.1. Режими лікування латентної туберкульозної інфекції

10.1.1. Клінічний вступ

Латентний ТБ визначений у цій настанові як зараження мікобактеріями комплексу *M. tuberculosis*, коли бактерії живі, але на даний момент не спричиняють активного захворювання. У людей з латентним ТБ ідея щодо лікування тих, хто визнаний інфікованим за допомогою проби Манту або ГІТ, полягає у знищенні залишкових сплячих бацил з метою зменшення або попередження наступної реактивації ТБ. Цю роль уже принаймні 35 років виконує монотерапія ізоніазідом, і зібрані значні дані щодо його ефективності у режимах лікування тривалістю від 6 до 12 місяців.

У 2005 році у Плані дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста{2} була поставлена мета: дати рекомендації «щодо ведення пацієнтів, які потребують превентивної ХП згідно з національними настановами (наразі це настанови BTS)». У даній настанові слід навести такі рекомендації та оновлений огляд доказової бази у цій галузі для клініцистів Англії та Уельсу.

10.1.2. Існуюча практика

Огляд існуючих служб показав, що кількість пацієнтів, які проходять лікування від ЛТІ, не пов’язана ані з кількістю контактів, ані з кількістю новоприбулих осіб, які пройшли скринінг. Ці дані були укрупнені по територіях підрозділів з охорони здоров’я, щоб урахувати різні функції, що їх виконують різні надавачі послуг. Можна припустити, що різна практика відстеження контактів і скринінгу новоприбулих дає різні результати щодо виявлення або лікування латентного ТБ.

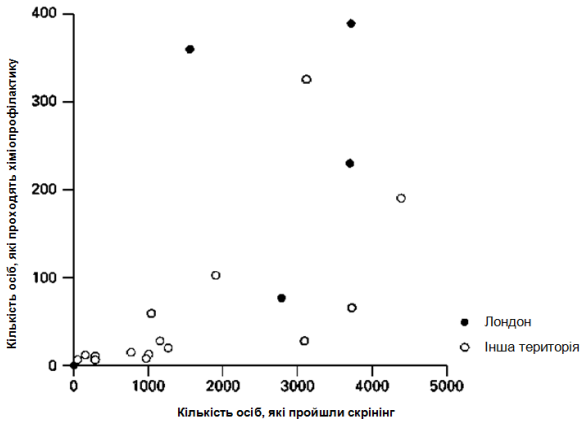


Рис. 8. Кореляція між кількістю осіб, які пройшли скринінг, і кількістю осіб, які проходять лікування від ЛТІ (хіміопрофілактику)

10.1.3. Методологічний вступ

У детальному огляді за Кокранівською базою даних{236} розглядалися рандомізовані дослідження щодо лікування ізоніазідом протягом мінімум 6 місяців, плацебо-контрольовані мінімум з дворічним наступним спостереженням, але пацієнти з відомою ВІЛ-інфекцією виключалися. Цей огляд (11 досліджень, усього 73375 пацієнтів) показав, що тривалість лікування ізоніазідом більше шести місяців не дає додаткових переваг порівняно з лікуванням протягом шести місяців (ВР 0,44, ДІ 95%, 0,27-0,73 при 6 місяцях; 0,38, ДІ 95%, 0,28-0,50 при 12 місяцях). Токсичність ізоніазіду становила 0,26% випадків при шестимісячному лікуванні та 0,52% - при 12-місячному. Розгляд режимів лікування ЛТІ у даній настанові був обмежений режимами тривалістю 6 місяців і менше.

У двох РКД серед дорослих з латентним ТБ порівнювалися режимі профілактичного медикаментозного лікування тривалістю 6 місяців з режимами меншої тривалості у запобіганні розвиткові активного ТБ. В одному дослідженні{237} порівнювалося лікування рифампіцином протягом 3 місяців, лікування ізоніазідом і рифампіцином протягом 3 місяців, лікування ізоніазідом протягом 6 місяців і плацебо у китайців-чоловіків із силікозом, у яких

проба Манту давала затвердіння діаметром 10 мм або більше. В іншому дослідженні{238} порівнювалося трьохмісячне або шестимісячне лікування ізоніазідом та курс плацебо у туберкулін-позитивних учасників з фіброзами у семи європейських країнах.

Ще у декількох дослідженнях порівнювалися шестимісячні режими профілактичного лікування ізоніазідом з двохмісячним лікуванням піразинамідом і рифампіном.{239– 241} Проте, ці дослідження були виключені, тому що повідомленими результатами були несприятливі явища та показники завершення лікування, а не кількість випадків активного ТБ, який розвився в процесі наступного спостереження.

Було виявлено два дослідження серед дітей. В одному РКД порівнювалися групи туберкулін-позитивних дітей віком 5-15 років в Індії, які або не проходили профілактику, або отримували ізоніазід протягом 3 місяців, рифампіцин та ізоніазід протягом 1 місяця, рифампіцин та ізоніазід протягом трьох місяців або ізоніазід, рифампіцин і піразинамід протягом 1 місяця.{242} Це дослідження, однак, було виключено через методологічні обмеження. Єдиним іншим дослідженням, проведеним серед дітей, було спостережне дослідження, в якому описувалося використання режимів лікування ізоніазідом і рифампіцином різної тривалості протягом 15-річного періоду в одному з медичних округів Великобританії та розглядалися показники повідомлень про активний ТБ за цей період.{243}

У трьох систематичних оглядах розглядалася профілактика ТБ у людей з ВІЛ-інфекцією.{244–246} Останнім за часом серед цих оглядів був огляд за Кокранівською базою даних,{246} в якому розглядалося профілактичне лікування ТБ у порівнянні з курсом плацебо, а також дослідження, в яких порівнювалися різні режими профілактичного лікування (тобто без порівняння з плацебо). Огляд включав 11 досліджень із 8130 учасниками. Цей огляд замінив попередній огляд за Кокранівською базою даних.{247} Автори попереднього огляду додатково опублікували систематичний огляд профілактичного лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, який включав тільки дослідження, в яких порівнювалося профілактичне лікування і плацебо.{245} Це дослідження було виключено, тому що чотири випробування, включені до нього, а також ще сім випробувань включені в оновлений огляд за Кокранівською базою даних {246} і ще в один систематичний огляд, опублікований у 1999 році.{244} Другий з цих оглядів{244} профілактичного лікування ізоніазідом порівняно з плацебо також був виключений, щоб уникнути подвійного врахування випробувань, тому що всі дослідження, включені до нього (за винятком двох, щодо яких були опубліковані тільки анотації), присутні в огляді за Кокранівською базою даних.{246}

Визначення випадку ТБ, використане в різних дослідженнях, варіюється, як і частка випадків з перевіркою за культурою.

10.1.4. Доказові твердження

Ефективність

В одному з європейських досліджень{238}, проведених серед туберкулін-позитивних учасників з фіброзами у семи країнах Європи, ризик активного ТБ був зменшений на 21% після 12 тижнів прийому ізоніазіду і на 65% - після 24 тижнів порівняно з плацебо. Різниця між 12-тижневим режимом і плацебо не була статистично значущою, на відміну від різниці між 12-тижневим і 24-тижневим режимами ($p<0,05$). (**1++**)

У дослідженні, проведеному в Гонконгу{237} серед китайців-чоловіків з силікозом, сукупна відсоткова частка пацієнтів з активним ТБЛ за п’ять років була порівняна з часткою пацієнтів, які проходили профілактичне лікування без перерв. Ця відсоткова частка була більшою у серії плацебо, ніж загалом у трьох групах лікування ЛТІ ($p<0,01$), але доказів значних відмінностей між трьома режимами лікування латентного ТБ не було (плацебо - 27%, ізоніазід та рифампіцин протягом 3 місяців - 16%, ізоніазід протягом 6 місяців – 14%, рифампін протягом 3 місяців – 10%). Після включення пацієнтів з ПЗТБ і пацієнтів, режим лікування яких був перерваний, розрахункові показники через п’ять років становили: у серії плацебо - 27%, загалом у трьох групах лікування латентного ТБ – 17% ($p<0,05$). (**1+**)

Завершення лікування

В європейському дослідженні{238} груп, які проходили лікування протягом 12 тижнів, 87% завершили лікування ізоніазідом, а 91% завершили лікування плацебо. Для груп, які лікувалися протягом 24 тижнів, ці показники становили відповідно 78% і 82%. (**1++**)

У гонконгському дослідженні{237} 86% учасників із групи, яка три місяці лікувалася рифампіном, 76% - із групи, яка три місяці лікувалася ізоніазідом і рифампіном, 74% - із групи, яка шість місяців лікувалася ізоніазідом, і 84% із групи плацебо завершили призначений режим лікування без відомих фактів переривання. (**1+**)

Несприятливі явища

У європейському дослідженні{238} надлишковий ризик гепатиту на 1000 осіб, які лікувалися ізоніазідом, порівняно з плацебо становив 2,5 у перші 12 тижнів і 1,1 у 23-24 тижні. Кількість випадків гепатиту, яких можна було уникнути шляхом скорочення тривалості лікування ізоніазідом з 24 до 12 тижнів становила б 1,1 на 1000 чол. (**1++**)

У гонконгському дослідженні{237} частота несприятливих явищ була схожою в усіх чотирьох групах у перші 12 тижнів. За цей період гепатотоксичність була виявлена у восьми (1%) пацієнтів (3 у групі, що лікувалася ізоніазідом і рифампіцином 3 місяці, 3 – у групі, що лікувалася ізоніазідом 6 місяців, 2 – у групі плацебо). Тільки у 4% пацієнтів режим лікування був припинений через реакції. Концентрації аланін-амінотрансферази у сироватці крові були вище при трьохмісячному лікуванні ізоніазідом та рифампіном і шестимісячному лікуванні ізоніазідом, ніж при трьохмісячному лікуванні рифампіном ($p<0,001$), але між трьохмісячним лікуванням рифампіном і плацебо значної різниці не було. (**1+**)

Діти

У дослідженні, проведеному в одному медичному окрузі Великобританії{243} серед дітей, які проходили лікування від латентного ТБ, жодна дитина, в якої був виявлений ТБ за період 1987-1996 рр. (коли були введені коротші чотирьохмісячні та трьохмісячні режими), до цього не проходила лікування від латентного ТБ. Крім того, жодна дитина, яка проходила лікування від латентного ТБ, не потребувала припинення свого трьох- або чотирьохмісячного режиму лікування ізоніазідом і рифампіцином через можливі побічні ефекти протягом дев'ятирічного періоду з впровадження цих режимів. (**3**)

Особи з ВІЛ: розвиток активного туберкульозу

Систематичний огляд за Кокранівською базою даних{246} показав, що профілактичне лікування (будь-яким ПТП) порівняно з плацебо дає нижчу захворюваність на активний ТБ (ВР 0,64, ДІ 95%CI, 0,51-0,81). Усі медикаментозні режими, незалежно від типу, частоти або тривалості лікування, знижували рівень захворюваності на активний ТБ порівняно з плацебо, а різниці між активними режимами з точки зору результативності знайдено не було. (**1++**)

Огляд{246} показав, що в осіб, які мали позитивний туберкуліновий шкірний тест, профілактичне лікування знизило ризик активного ТБ на 62% (ВР 0,38, ДІ 95%, 0,25-0,57). Хоча в осіб з негативним ТШТ була виявлена аналогічна тенденція, ці результати не були статистично значущими. (**1++**)

Особи з ВІЛ: загальна смертність

Огляд{246} не виявив доказів того, що профілактичне лікування знижує загальну смертність порівняно з плацебо. (**1++**)

Особи з ВІЛ: частота небажаних лікарських реакцій

Порівняно з плацебо профілактичне лікування призвело до більшої кількості несприятливих явищ, результатом яких стало припинення лікування (ВР 2,49, ДІ 95%, 1,64-3,77). Вірогідність припинення лікування через несприятливі явища була вище при комбінованій терапії, ніж при ізоніазідній монотерапії, порівняно з плацебо (наприклад, для ізоніазіду

порівняно з плацебо: ВР 1,66, ДІ 95%, 1,09-2,51; для ізоніазіду та рифампіцину порівняно з плацебо: ВР 16,72, ДІ 95% 3,29-84,9).{246} (**1++**)

10.1.5. Від доказів до рекомендацій

Європейське дослідження{238} виявило, що шестимісячний курс ізоніазіду ефективніший, ніж трьохмісячний, тоді як у гонконгському дослідженні{237} не було виявлено різниці між трьохмісячним курсом ізоніазіду з рифампіном (3RH) та шестимісячним курсом ізоніазіду (6H) для пацієнтів, які не були ВІЛ-позитивні. Таким чином, можна застосувати або 6H, або 3RH.

Гонконгське дослідження також продемонструвало відсутність різниці між цими двома режимами та трьохмісячним курсом рифампіцину. У Великобританії продемонстрована ефективність шестимісячного курсу рифампіцину, й ГРН рекомендувала шестимісячний курс, щоб уникнути будь-якого ризику розвитку штамів, резистентних до рифампіцину.

У 2000 р. для лікування ЛТІ у США був рекомендований двохмісячний курс рифампіцину та піразинаміду (2RZ).{248} У Великобританії цей режим не був рекомендований до використання, хоча вважалося, що за ефективністю він еквівалентний трьохмісячному курсу рифампіцину та ізоніазіду (3RH), тому що, за прогнозами, його токсичність набагато вище.{68} Набутий згодом досвід клінічної практики у США підтвердив значну гепатотоксичність, аж до летального підсумку, у клінічній практиці,{249–251} через що у 2003 році Американське торакальне товариство та Центри контролю та профілактики захворювань рекомендували, щоб цей режим лікування не використовувався у плановому порядку для лікування латентного ТБ.{250}

Доказової бази високого рівня щодо дітей, у т.ч. новонароджених, виявлено не було, тому рекомендації основані на клінічному досвіді. Наведені нижче рекомендації відображають досягнутий у групі консенсус.

Огляд за Кокранівською базою даних{246} щодо ВІЛ-позитивних пацієнтів показав, що у туберкулін-позитивних пацієнтів профілактична терапія знижувала ризик активного ТБ. Схожа, але не значуща тенденція була виявлена в осіб із негативною пробою Манту. Вірогідність припинення лікування через несприятливі явища виявилася більш високою при комбінованій терапії, ніж при ізоніазідній монотерапії, тому саме другий з цих варіантів був рекомендований для цієї групи пацієнтів.

Пацієнтів слід відбирати для лікування від ЛТІ за факторами ризику, наведеними у розділі 10.1. Ризик гепатотоксичності через ці препарати зростає з віком. Хоча доказової бази для того, щоб рекомендувати певну вікову межу, немає, у Великобританії поширена практика, за якою не рекомендується лікувати ЛТІ в осіб старше 35 років за відсутності інших підстав, тому що ризик може почати переважати потенційну користь.

Усі рекомендації визначають пацієнтів на основі двоетапного процесу тестування на латентний ТБ, що рекомендований у розділі 5.1. Очевидні винятки матимуть місце, коли, наприклад, пацієнт має ослаблений імунітет, а проба Манту не достовірна, тому знадобиться клінічна оцінка.

У рекомендаціях зазначено, що лікування ЛТІ за режимами 3RH або 6H буде неефективним для осіб, які контактують з хворими на МР ТБ. У цих та інших випадках, де лікування латентного ТБ не рекомендується, необхідна інформація за принципом «поінформуй та порадь». Крім того, для осіб, які контактують з хворим на МР ТБ, рекомендується наступне спостереження.

10.1.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р79 Лікування ЛТІ слід розглядати для пацієнтів наступних груп, якщо активний ТБ виключений рентгенографією грудної клітки та оглядом: D(GPP)

• особи, виявлені шляхом скринінгу, які:

- мають вік 35 років або менше (через зростання ризику гепатотоксичності з віком[18])

- мають будь-який вік і є ВІЛ-позитивними;

- мають будь-який вік і є медичними працівниками та:

- *або* мають позитивну пробу Манту (6 мм і більше) та раніше не проходили вакцинацію БЦЖ,

- *або* мають різко позитивну пробу Манту (15 мм і більше), позитивний результат гамма-інтерферон-тесту та раніше не проходили вакцинацію БЦЖ;

• діти віком 1-15 років, виявлені шляхом позапланового обстеження, які:

- мають різко позитивну пробу Манту (15 мм і більше); *та*

- мають позитивний результат гамма-інтерферон-тесту (якщо цей тест проводився) *та*

- раніше не проходили вакцинацію БЦЖ;

• особи з явними туберкульозними рубцями на рентгенограмі грудної клітки, у яких в анамнезі немає належного лікування.

Р80 У ВІЛ-позитивних осіб, які знаходяться у близькому контакті[19] з хворими на ТБ органів дихання з позитивним мазком мокротиння, слід виключити активну форму захворювання, а потім провести лікування від латентного ТБ (див. Р10-13).

Коментар робочої групи*: В усіх хворих на ВІЛ-інфекцію (ВООЗ-4 редакція)*

Р81 Лікування ЛТІ не слід починати в осіб, які близько контактують з хворими на МР ТБ з позитивним мазком мокротиння та які мають різко позитивну пробу Манту (15 мм і більше), тому що жоден режим лікування не має доведеної корисності, а захворювання розвинеться лише у малої частки інфікованих. Слід проводити довгостроковий моніторинг на активну форму захворювання. D(GPP)

Р82 Пацієнтам, які погодилися пройти лікування від ЛТІ, слід призначити один з наступних режимів: С

• особам віком 16-35 років без відомої ВІЛ-позитивності – шестимісячний курс ізоніазіду (6Н) або трьохмісячний курс рифампіцину та ізоніазіду (3RH); А

• особам старше 35 років, яким рекомендовано лікування від ЛТІ (див. Р62) і які не мають відомої ВІЛ-позитивності, - шестимісячний курс ізоніазіду (6Н) або трьохмісячний курс рифампіцину та ізоніазіду (3RH); D(GPP)

• особам будь-якого віку з ВІЛ-інфекцією – шестимісячний курс ізоніазіду (6Н); А

• особам віком 35 років і менше, які контактують з хворими на ТБ, резистентний до ізоніазіду, - шестимісячний курс рифампіцину. D(GPP)

Особам, які відповідають критеріям лікування ЛТІ, але відмовляються проходити це лікування, слід надати інформацію за принципом «поінформуй та порадь» щодо ТБ та провести рентгенографію грудної клітки через 3 та 12 місяців. D(GPP)

Р83 Новонароджених, які знаходяться у близькому контакті з хворими на ТБ з позитивним мазком мокротиння, котрі не пройшли принаймні двотижневе лікування ПТП, слід лікувати наступним чином. D(GPP)

• Провести трьохмісячний курс ізоніазіду (згідно з чинним «Британським національним формуляром для дітей»), а після нього зробити пробу Манту.

• Якщо проба Манту позитивна (6 мм і більше), слід обстежити дитину на активний ТБ (див. розділ 5.2). Якщо оцінка негативна, слід продовжити лікування ізоніазідом ще протягом трьох місяців.

---

[18] Для осіб віком 36 років і старше перед тим, як пропонувати лікування, слід розглянути його ризики та корисність.

[19] Це, наприклад, друг або подруга та особи, які часто приходять до пацієнта додому, а також члени сім'ї

• Якщо проба Манту негативна (менше 6 мм), її слід повторити разом з гамма-інтерферон-тестом. Якщо обидва тести негативні, слід припинити лікування ізоніазідом і зробити щеплення БЦЖ (див. главу 11).

P84 Дітей віком більше 4 тижнів, але менше 2 років, яким не зроблено щеплення БЦЖ і які знаходяться у близькому контакті з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння, слід лікувати наступним чином. D(GPP)

• Розпочати лікування ізоніазідом (згідно з чинним «Британським національним формуляром для дітей») та зробити пробу Манту.

• Якщо проба Манту позитивна (6 мм і більше), слід обстежити дитину на активний ТБ (див. розділ 5.2). Якщо активний ТБ виключений, слід провести повне лікування від ЛТІ (див. **P86).**

• Якщо проба Манту негативна (менше 6 мм), лікування ізоніазідом слід продовжити протягом шести тижнів, після чого повторити пробу Манту разом з ГІТ.

• Якщо повторні тести негативні, можна припинити лікування ізоніазідом і зробити щеплення БЦЖ (див. главу 11).

• Якщо будь-який з повторних тестів позитивний (6 мм і більше), дитину слід обстежити на активний ТБ (див. розділ 5.2) і розглянути питання про лікування від латентного ТБ. Відстеження контактів дітей менше 2 років, якщо хворий має позитивний мазок мокротиння, підсумовано у формі алгоритму (див. розділ 12.2).

P85 Дітей, щеплених БЦЖ, віком більше 4 тижнів, але менше 2 років, які знаходяться у тісному контакті з хворими на ТБ органів дихання з позитивним мазком мокротиння, слід лікувати наступним чином. D(GPP)

• Слід зробити пробу Манту. Якщо вона позитивна (15 мм і більше), слід обстежити дитину на активний ТБ (див. розділ 5.2). Якщо активний ТБ виключений, слід провести лікування від ЛТІ (див. **P86).**

• Якщо результат проби – такий, що має бути у дитини, щепленої БЦЖ (менше 15 мм), її слід повторити через шість тижнів разом з гамма-інтерферон-тестом.

• Якщо повторна проба Манту також менше 15 мм, а гамма-інтерферон-тест також позитивний, подальші дії не потрібні.

• Якщо повторна проба Манту дає більш позитивний результат (15 мм і більше та збільшення порівняно з попередньою на пробою на 5 і більше мм) або якщо гамма-інтерферон-тест позитивний, слід обстежити дитину на активний ТБ (див. розділ 5.2). Якщо активний ТБ виключений, слід провести лікування від ЛТІ.

P86 Для дітей, які потребують лікування від ЛТІ, слід спланувати й розпочати лікування трьохмісячним курсом рифампіцину та ізоніазіду (3RH) або шестимісячним курсом ізоніазіду (6H), якщо тільки дитина не є ВІЛ-позитивною; в останньому випадку слід провести курс 6H (див. P82). D(GPP)

P87 Медичним працівникам слід знати, що певні групи людей з латентним ТБ піддаються підвищеному ризику розвитку активного ТБ, зокрема особи, які: D(GPP)

• є ВІЛ-позитивними;

• є споживачами ін’єкційних наркотиків;

• перенесли трансплантацію суцільного органу;

• мають злоякісне гематологічне захворювання;

• перенесли еюноілеальний анастомоз;

• мають хронічну ниркову недостатність або проходять гемодіаліз;

- перенесли гастректомію;
- проходять лікування антагоністами фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-альфа);
- мають силікоз.

Пацієнтів з цих груп слід поінформувати про ризики та симптоми ТБ на основі індивідуальної оцінки ризиків, зазвичай стандартним листом типу, який називають інформацією за принципом «поінформуй та порадь».

***Коментар робочої групи**: За даними наукової літератури (WHO, 2006, 2010; Аксенова В. А., Овсянкіна Е. С., 2007, 2011 та ін.) та положеннями нормативних документів систематизовані фактори ризику щодо розвитку ТБ у дітей та виділені відповідні групи ризику, які в цілому узгоджуються з рекомендаціями NICE, 2011.*

Фактори ризику, що призводять до розвитку туберкульозного процесу у дітей

Епідеміологічні (специфічні):

- контакт із хворою на ТБ людиною (тісний сімейний, квартирний, випадковий);

- контакт із хворою на ТБ твариною; вживання продуктів від хворих на ТБ тварин;

- гостропрогресуючий перебіг ТБ у джерела інфекції;

- наявність у джерела інфекції стійкості МБТ до ПТП.

Медико-біологічні (специфічні):

- *інфікування МБТ ;*
- *відсутність вакцинації проти туберкульозу;*

Медико-біологічні (неспецифічні):

- супутня патологія – хронічні та рецидивуючі захворювання: органів дихання, бронхіальна астма, алергічні дематити, хронічний гепатит, цукровий діабет, анемії, психоневрологічна патологія, виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки, колагенози, інфекції сечовивідний шляхів та ін.);

- часті ГРВІ в анамнезі, так звана група часто хворіючих дітей;

- ВІЛ- інфекція;

- імунодефіцитні стани (первинні та вторинні), прийом препаратів з імунодепресивною дією.

Віково-статеві (неспецифічні):

- молодший вік (від 0 до 3 років);

- препубертатний і підлітковий вік (від 13 до 17 років);

Соціальні (неспецифічні):

- алкоголізм батьків, наркоманія у батьків;

- шкідливі звички у дітей;

- перебування батьків у місцях позбавлення волі, безробіття батьків;

- безпритульність дітей та підлітків, попадання дітей у дитячі притулки, дитячі будинки, соціальні центри та інше, позбавлення батьків батьківських прав;

- багатодітність;

- мігранти, біженці.

Групи ризику щодо захворювання на туберкульоз у дітей:

1. Діти і підлітки у ранньому періоді петвинної туберкульозної інфекції (віраж туберкулінових реакцій), незалежно від вираженості реакції на пробу Манту з 2 ТО та від наявності факторів ризику щодо захворювання на ТБ.

2. Діти і підлітки, інфіковані МБТ: з наростанням туберкулінової чутливості (збільшення розмірів реакції на проведення проби Манту з 2 ТО) на 6 мм і більше за рік, незалежно від вираженості реакції на пробу Манту з 2 ТО й від наявності факторів ризику щодо захворювання на ТБ.

3. Діти і підлітки, інфіковані МБТ: з гіперергічною реакцією на туберкулін, незалежно від наявності факторів ризику щодо захворювання на ТБ.

4. Діти і підлітки з монотонною чутливістю до туберкуліну (монотонно-позитивні проби Манту) в поєднанні з 2 та більше неспецифічними факторами ризику щодо захворювання на ТБ.

5. Діти і підлітки з поступовим наростанням чутливості до туберкуліну протягом декількох років, незалежно від наявності факторів ризику щодо захворювання на ТБ.

6. Діти, які мають позитивну або сумнівну реакцію на АТР, або тест ГІТ.

7. Діти, які не були щеплені БЦЖ у період новонародженості.

8. Діти, які мають контакт із хворою на ТБ людиною або твариною (як тісний сімейний або квартирний контакт, так і випадковий), незалежно від строків попереднього обстеження на ТБ.

9. Інфіковані МБТ із хронічними захворюваннями різних органів і систем при плановій щорічній диспансеризації з приводу основного процесу або при неефективності проведених традиційних методів лікування.

10. Інфіковані МБТ з первинним та вторинним імунодеіцитом, при тривалому прийомі (більше місяця) цитостатичних, глюкокортикоїдних препаратів, імунодепресантів.

11. Інфіковані МБТ хворі з ВІЛ-інфекцією та з перинатальним контактом щодо ВІЛ-інфекції.

12. Діти інфіковані МБТ із соціальними факторами ризику.

В залежності від наявності факторів ризику (специфічних та неспецифічних), їх кількості, слід застосовувати диференційовані схеми ХП ТБ у дітей.

Оцінка реакції на пробу Манту здійснюється за критеріями, передбаченими інструкцією для застосування туберкуліну та нормативними документами МОЗ України, щодо застосування туберкулінодіагностики.

ХП ЛТІ у дітей у групах ризику здійснюється диференційовано у відповідності до технології диспансерного спостереження гр. (5.2; 5.4).

Застосування тесту з АТР (аналог рекомендованого даними настановами ГІТ) для діагностики ЛТІ значно підвищує якість діагностики та диференційованого лікування.

Алгоритм діагностики ТБ та ЛТІ із застосуванням тесту з АТР буде наведений у Протоколі.

Показання для проведення превентивної хіміотерапії у дітей:

Гр.5.2 диспансерного спостереження (контакт із хворим на ТБ особами або тваринами).

Гр. 5.4 групи диспансерного спостереження (з різними проявами ЛТІ з груп ризику захворювання на ТБ). Враховуються також результати внутрішньошкірного тесту з АТР: при сумнівній та позитивній реакції – обов'зково проводиться ХП.

Пацієнти, інфіковані ВІЛ.

Гр 5.1 диспансерного спостереження.

У конкретній ситуації превентивна ХТ може бути призначена й іншим особам із груп ризику (обгрунтовується в медичній документації).

Схеми хіміопрофілактики (основні), які рекомендовані в різних країнах для застосування у дітей: 3-6H; 3-6HR; 3-6HE; 3-6HZ (WHO,2003,2006; NICE, 2011; Аксенова В. А., Барышникова Л.А., Медведев С. Ю., Карпова О. В., Довгалюк И. Ф., 2009; Барышникова Л. А.; Овсянкина Е. С., Кобулашвили М. Г., Губкина М. Ф., 2009; Позднякова А.С., 2011 та ін.). Схеми застосовуються диференційовано в залежності від факторів ризику.

Перед призначенням превентивної ХТ всім особам із груп ризику з метою виключення активних проявів ТБ в протитуберкульозному диспансері (кабінеті) проводиться клініко-рентгенологічне і лабораторне обстеження.

Рекомендовані підходи до профілактичного лікування в залежності від впливу факторів ризику (за результатами проби Манту)

Такі схеми були рекомендованими до використання тесту з АТР.

При відсутності будь-якого фактору ризику (або при наявності лише одного неспецифічного фактору), з незміненими клініко-лабораторними показниками, при низькій або помірній позитивній реакції Манту з 2 ТО профілактичне лікування проводиться одним ПТП групи гідразиду кислоти ізонікотинової (ГІНК) протягом 3-х міс..

При відсутності будь-якого фактору ризику (або при наявності лише одного неспецифічного фактору), з незміненими клініко-лабораторними показниками, при високій або гіперергічній реакції Манту з 2 ТО превентивне лікування призначається двома ПТП протяом 3-х міс.

При наявності одного специфічного фактору ризику (або при наявності двох і більше будь-яких факторів ризику) з незміненими клініко-лабораторними показниками, при низькій або помірній позитивній реакції Манту з 2 ТО профілактичне лікування проводиться двома ПТП протягом 3-х міс.

При наявності одного специфічного фактору ризику (або при наявності двох і більше будь-яких факторів ризику) зі зміненими клініко-лабораторними показниками, при високій або гіперергічній реакції Манту з 2 ТО превентивне лікування призначається двома ПТП протягом 6 міс.

При посиленні реакції на пробу Манту до кінця першого року після інфікування показано призначення повторного курсу ХП. Термін спостереження за такими дітьми продовжується до 2-х років.

Дітям із гіперергічною реакцією на туберкулін, при відсутності будь-якого фактору ризику (або при наявності лише одного неспецифічного фактору), профілактичне лікування проводиться одним-двома ПТП протягом 3-х міс.

Дітям із гіперергічною реакцією на туберкулін, при наявності одного специфічного фактору ризику (або при наявності двох і більше будь-яких факторів ризику) превентивне лікування призначається двома ПТП протягом 3-6 міс.

При наявності супутньої патології схема лікування може бути індивідуальною в залежності від протипоказань до застосування препаратів.

Інфікованим МБТ дітям при відсутності факторів ризику (або при наявності лише одного неспецифічного фактору), з незміненими клініко-лабораторними показниками, при високій або гіперергічній реакції Манту з 2 ТО або при збереженні монотонної туберкулінової реакції (папула 12 мм і більше), превентивне лікування призначається двома ПТП протягом 3-х міс..

Дітям, інфікованим МБТ, після проведення обстеження в умовах протитуберкульозного диспансеру, санації вогнищ хронічної неспецифічної інфекції (в носоглотці та ін.) протягом 3-х міс. і продовженні збільшення чутливості до туберкуліну, при відсутності будь-якого фактору ризику (або при наявності лише одного неспецифічного фактору), з незміненими

клініко-лабораторними показниками, при низькій або помірній позитивній реакції Манту з 2 ТО профілактичне лікування проводиться одним ПТП групи гідразиду кислоти ізонікотинової (ГІНК) протягом 3-х міс.

Дітям, які мають один специфічний фактор ризику (або при наявності двох і більш будь-яких факторів ризику), зі зміненими клініко-лабораторними показниками, при високій чи гіперергічній реакції Манту з 2 ТО превентивне лікування призначається двома ПТП протягом 6 міс.

Діти та підлітки з монотонною чутливістю до туберкуліну

При збереженні розмірів папули реакції Манту з 2 ТО ППД-Л постійними на протязі не менш, ніж трьох років із коливаннями в бік збільшення на 3 мм і більше при наявності двох і більш будь-яких факторів ризику), при високій чи гіперергічній реакції Манту з 2 ТО зі зміненими клініко-лабораторними показниками, превентивне лікування призначається двома ПТП протягом 3 міс.

Діти з вогнищ туберкульозу з бактеріовиділенням (група 5.2)

Інфікованим МБТ дітям, при помірній, високій чутливості до туберкуліну або гіперергічній реакції на пробу Манту з 2 ТО ППД-Л в умовах роз'єднаного контакту призначається превентивне лікування двома ПТП протягом 3-6 міс.

Неінфіковані МБТ діти, а також інфіковані раніше при наявності високої і гіперергічної реакції на пробу Манту з 2 ТО ППД-Л в умовах нероз'єднаного контакту після ретельного поглибленого обстеження отримують превентивне лікування двома ПТП протягом 3 місяців. Далі, після обов'язкового повторного обстеження і виключення специфічного процесу (і підтвердження туберкульозного інфікування у раніше неінфікованих) превентивне лікування продовжується двома ПТП. Загальний курс лікування 6 місяців.

В умовах нероз'єднаного контакту превентивне лікування може бути продовжено двома ПТП ще протягом 3-х місяців..

Дітям у вогнищах туберкульозу без бактеріовиділення

Неінфікованим дітям при наявності додаткових факторів ризику профілактичне лікування проводиться двома ПТП протягом 3-х міс.

Інфікованим МБТ дітям при відсутності додаткових факторів ризику, з незміненими клініко-лабораторними показниками, при низькій або помірній позитивній реакції Манту з 2 ТО профілактичне лікування проводиться двома ПТП протягом 3-х міс.

Інфікованим МБТ при відсутності додаткових факторів ризику, при високій або гіперергічній реакції Манту з 2 ТО превентивне лікування проводиться двома ПТП протягом 6 міс.

Інфікованим МБТ дітям при наявності додаткових факторів ризику на фоні помірної, високої і гіперергічної чутливості до туберкуліну профілактичне лікування проводиться двома ПТП протягом 6 міс.

Призначення повторних курсів превентивного лікування *вирішується індивідуально в залежності від збереженості факторів ризику захворювання. Тривалість повторного курсу лікування не повинна перевищувати 3-х місяців (за винятком індивідуальних ситуацій при нероз'єднаному контакті з хворим на ТБ).*

Проведення хіміопрофілактики в групах ризику із застосуванням проби з АТР уточнює та спрощує підходи до проведення превентивного лікування та дозворяє більш чітко його контролювати.

Рекомендовані підходи до спостереження та режимів превентивної хіміотерапії в групі 5.2 диспансерного спостереження (контакти)

У дітей із групи 5.2 ХП проводиться незалежно від результатів проби. Її тривалість залежить від результатів проби при первинному та повторному проведенні.

Особливої уваги при проведенні превентивної ХТ потребують діти, які мають додаткові фактори ризику захворювання на ТБ.

Кількість курсів превентивної ХТ визначається відповідно до ефективності першого курсу, призначеного за результатами комплексного обстеження, включаючи результат проби із АТР, та бактеріологічної небезпеки вогнища туберкульозної інфекції.

В групі 5.4. *При негативній реакції на АТР при первинному обстеженні у фтизіатра та негативній реакції при повторному обстеженні через 3 та 6 місяців можна утриматись від проведення ХП. Після контрольного обстеження через 12 місяців при негативній реакції на АТР можливо зняття з диспансерного спостереження.*

Якщо проба стає сумнівною або позитивною, проводиться повне клінічне та рентгенологічне обстеження (оглядова рентгенограма органів грудної клітки, томографія через проекції кореня легенів (3 зрізи), або (бажано) КТ органів грудної клітки) та інші обстеження для виключення легеневого та позалегеневого ТБ. При виявленні органного ТБ дитина переводиться у відповідну групу диспансерного спостереження та отримує лікування. При відсутності локальних змін група диспансерного обліку залишається незмінною; показане проведення превентивної ХТ. Загальний термін спостереження у групі може бути продовжений до 2-х років із контрольним обстеженням не рідше 1 разу на 6 міс. і при знятті з бліку.

<u>При сумнівному результаті</u> тесту з АТР проводиться превентивна терапія. Якщо проба стає негативною в динаміці обстеження, дитина знімається з диспансерного обліку через 12 місяців.

У випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина знімається з диспансерного обліку через 12 місяців.

Якщо результат проби стає позитивним, проводиться повне клінічне та рентгенологічне обстеження для виключення ТБ. При виявленні органного ТБ дитина переводиться у відповідну групу диспансерного спостереження та отримує лікування.

При виключенні локального ТБ група диспансерного обліку не змінюється.

Загальний термін спостереження в групі може бути продовжений до 2-х років. із контрольним обстеженням не рідше 1 разу на 6 міс. і при знятті з обліку;

Показане проведення повторного курсу превентивної ХТ протягом 3 місяців двома ПТП.

<u>При позитивній реакції</u> на АТР при первинному обстеженні у фтизіатра проводиться ХП двома ПТП.

Якщо реакція стає сумнівною або негативною в динаміці обстеження, дитина знімається з диспансерного обліку через 12 місяців.

У тих випадках, коли вона залишається без змін або стає гіперергічною, проводиться повторний курс превентивної ХТ двома препаратами протягом 3 міс. Спостереження в групі 5.4 може бути продовжене до 2-х років.

Контрольнеобстеження для виключення органного ТБ, в т.ч. рентгенологічне обстеження, не рідше 1 разу на 6 міс. і при знятті з обліку (оглядова рентгенограма органів грудної клітки, томограми через проекції кореня легенів (3 зрізи) або (бажано) КТ органів грудної клітки).

При виявленні в легенях або внутрішньогрудних лімфатичних вузлах рентгенологічних змін - подальше обстеження проводиться в умовах туберкульозного стаціонару

Режим превентивного лікування *– комбінація й дози ПТП, тривалість їхнього прийому, терміни та зміст контрольних обстежень, а також організаційні форми проведення лікування – визначають залежно від групи ризику, до якої відноситься пацієнт.*

Превентивна хіміотерапія повинна проводитися під контролем медичних працівників. В комлексну терапію окрім специфічних препаратів додають vit B6 та гепатопротектори. Лабораторний контроль (загальний аналіз крові, сечі, аналіз крові на печінковий комплекс) проводиться щомісяця. За показаннями – інші дослідження незалежно від строків попереднього обстеження.

Основним критерієм ефективності лікування є відсутність випадків захворювання на ТБ протягом 2 років після закінчення превентивної ХТ.

Ведення новонароджених із вогнищ туберкульозної інфекції

Велике значення має запобігання інфікуванню МБТ дітей раннього віку, оскільки ТБ у них має тенденцію до прогресуючого перебігу, генералізації інфекції з розвитком менінгіту, частих летальних наслідків.

Якщо майбутня мати хворіє на ТБ, то вона ще до пологів повинна продовжити лікування, щоб не тільки запобігти загостренню процесу у себе, але й запобігти вродженому ТБ у дитини. Пологи у таких жінок проходять у спеціалізованих відділеннях, де забезпечується ізоляція хворої від здорових жінок і від всіх новонароджених.

Дитина після народження ізолюється від матері, хворої на ТБ з бактеріовиділенням. Після чого, при відсутності протипоказань, проводиться щеплення БЦЖ

Після щеплення необхідно ізолювати дитину від матері, хворої на ТБ з бактеріовиділенням, до припинення бактеріовиділення, для чого новонародженого переводять у спеціалізоване відділення або виписують додому до родичів. Перед випискою проводять обстеження майбутнього оточення дитини із дезінфекцію всіх приміщень.

Якщо новонароджена дитина була в тісному контакті з хворою матір'ю до введення вакцини БЦЖ (наприклад, народження дитини поза пологовим будинком та ін.), вакцинація проти ТБ не проводиться. Дитині призначається ХП на 2 міс., після чого, при негативній реакції на туберкулінову пробу Манту з 2 ТО ППД-Л, її щеплять вакциною БЦЖ-М. Дитина обстежується за призначенням фтизіатра.

Якщо ТБ у матері новонародженого встановлений після введення вакцини БЦЖ, профілактичне лікування дитині проводиться незалежно від терміну щеплення. Такі діти перебувають під ретельним спостереженням протитуберкульозного диспансеру як найбільш уразлива група ризику захворювання на ТБ.

У випадку захворювання на ТБ батька або іншого родича, який мешкає в одній квартирі з новонародженим, хворий повинен бути госпіталізований або роз'єднаний з дитиною до виліковування. Якщо до моменту виписки дитини з пологового будинку хворий родич вже госпіталізований у протитуберкульозний заклад (ізольований), у квартирі проводиться заключна дезінфекція і ХП новонародженій дитині не призначається.

При неможливості ізоляції дитини ХП починають одразу з моменту контакту та роз'яснюють батькам правила запобігання інфікування дитини МБТ.

ВІЛ-інфіковані діти та діти з перинатальним контактом щодо ВІЛ-інфікції

Усі ВІЛ-інфіковані діти та діти з перинатальним контактом щодо ВІЛ-інфекції (до зняття ВІЛ-статусу) підлягають обов'язковому спостереженню у дитячого фтизіатра в Центрах профілактики та боротьби зі СНІДом (або за місцем спостереження з приводу ВІЛ-інфекції). Відвідування протитуберкульозних диспансерів таким дітям протипоказано у зв'язку з високим ризиком інфікування та захворювання на ТБ (враховуючи, в т.ч., і відсутність щеплення БЦЖ).

ВІЛ-інфікованим дітям пробу Манту рекомендується проводити 2 рази на рік (із зазначенням на якій руці вона проводиться). При оцінюванні її результатів слід враховувати стадію захворювання, рівень імуносупресії, ступінь вираженості інтоксикаційного синдрому та наявні супутні захворювання.

Дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, пробу Манту проводять 2 рази на рік до зняття ВІЛ-статусу, починаючи з 6 місяців до проведення щеплення БЦЖ.

ВІЛ-інфікованим дітям та дітям з перинатальним контактом щодо ВІЛ проба Манту проводиться в загальній лікарняній мережі за місцем проживання або в Центрах профілактики та боротьби зі СНІДом.

Дані щодо результатів туберкулінодіагностики обов'язково надаються в Центри профілактики та боротьби зі СНІДом та фіксуються у відповідних облікових формах.

Після зняття ВІЛ-статусу у випадку, якщо дитина не має ознак ТБ, не інфікувалась за цей час МБТ, відсутній контакт з хворим на ТБ, дитині проводиться щеплення БЦЖ за місцем проживання (туберкулінонегативним при відсутності інших протипоказань). Подальшого спостереження у фтизіатра дитина не потребує. Обстеження на Б здійснюється за правилами, прийнятими в загальнолікарняній мережі для дітей відповідного віку.

У випадку, якщо до моменту зняття ВІЛ-статусу дитина інфікувалась МБТ або захворіла на ТБ, диспансерне спостереження у дитячого фтизіатра продовжується за місцем проживання дитини за загальноприйнятими в протитуберкульозній службі правилами (у відповідній групі диспансерного спостереження).

У випадку підтвердження ВІЛ-статусу дитина продовжує спстерігатись у дитячого фтизіатра у відповідній групі диспансерного спостереження до 18 років.

Для уточнення діагнозу слід проводити ВІЛ-інфікованим дітям та дітям з перинатальним контактом щодо ВІЛ-інфекції пробу з АТР. При оцінюванні її результатів слід враховувати стадію захворювання, рівень імуносупресії, ступінь вираженості інтоксикаційного синдрому та наявні супутні захворювання.

Перехресні посилання:

Докладно про виключення активного ТБ див. у розділі 5.2.

Докладно про ДОТ див. у розділі 8.2.

Докладно про методи покращення дотримання режиму лікування див. у розділі 8.3.

Докладно про активне виявлення захворювання див. у главі 12.

Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.

Коментар робочої групи: доцільно вставити фрагмент із наступного документу: **British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011**

Лікування латентної туберкульозної інфекції – ВААРТ, протитуберкульозне лікування або подвійна терапія?

Профілактика захворювання в осіб з ризиком туберкульозом – ризики та переваги

В осіб з країн з обмеженими ресурсами, особливо з регіонів Африки, що розташовані нижче Сахари, часто виявляють туберкульоз, як першу маніфестацію імуносупресії. Інші особи, у яких діагностовано ВІЛ-інфекцію, мають високий ризик ЛТІ. Низька кількість CD4 клітин без АРТ також асоційована з підвищеним ризиком реактивації ТБ. Широке застосування ВААРТ зменшує ризик розвитку ТБ серед ВІЛ-інфікованих осіб. В декількох дослідженнях ризик ТБ знизився до 80% при призначенні ВААРТ. Захисна дія була максимальною у пацієнтів із симптомами, в яких була виражена імуносупресія, і була відсутньою у пацієнтів з кількістю CD4 більше 350 клітин/мл (Ефект в більшій мірі пов'язаний з покращенням

системного імунітету, що відображало підвищення кількості CD4 до рівня, коли ризик нової інфекції або реактивації значно зменшувався).

Було багато короткострокових контрольованих досліджень у ВІЛ-інфікованих осіб, які показали захисну дію ХП. Значна захисна дія Ізоніазиду виявлена тільки в осіб з позитивним туберкуліновим тестом і триває протягом лише 2-4 років в порівнянні як мінімум з 19 роками (припускають що захист є довічним) в програмі контролю за ТБ у ВІЛ-негативної популяції, у яких обмежений ризик будь-якої реінфекції після перенесеного захворювання. Це є важливим моментом, оскільки ВІЛ-інфікована популяція вивчається в основному в регіонах з високою захворюваністю на ТБ, де більшість випадків ТБ виникає від нової інфекції, ніж від його реактивації. Окрім встановлених спалахів, є мало доказів стверджувати, що реінфекція (на противагу реактивації) є значним чинником виникнення ТБ у Великій Британії. Таким чином, ХП може мати більш тривалий ефект у Великобританії, проте не існує даних для підтвердження цієї гіпотези.

Існують дані з Бразилії, які пропонують ВААРТ і ХП Ізоніазидом як більш ефективну стратегію контролю за ТБ, ніж проведення кожного лікування окремо. Однак, епідеміологічна ситуація у Великобританії відрізняється. ХП без ВААРТ має невеликий ефект, що до прогресування ВІЛ-інфекції і смертності у віддаленому періоді. Є тільки теоретичні припущення, що широке застосування Ізоніазиду як монотерапії може сприяти поширенню медикаментозної резистентності. Однак, нещодавній метааналіз 13 досліджень щодо ризику розвитку резистентності до ізоніазиду в якості ХП, показало, що ВР для виникнення резистентності був 1,45 (95% ДІ 0,85 – 2,47). Результати були однаковими, коли вивчали ВІЛ-інфікованих і ВІЛ-неінфікованих осіб окремо. Аналіз був обмежений невеликою кількістю і неповним тестуванням штамів МБТ і їх результати не виключали підвищення ризику резистентності до Ізоніазиду після ХП Ізоніазидом.

Іншим ризиком ХП Ізоніазидом є гепатотоксичність. BTS Join Tuberculosis Committee використовує цифру 278 випадків на 100 тисяч серйозних випадків гепатотоксичності. Вона може бути більш частою у ВІЛ-позитивних пацієнтів і пацієнтів з активним вірусним гепатитом, хоча дані є суперечливими.

Хіміопрофілактика у ВІЛ-позитивних осіб Великобританії

Немає достовірних даних із розвинутих країн, чи знижує ризик розвитку ТБ призначення ХП особам з CIP, для того щоб забезпечити основу для програмного клінічного підходу до цієї проблеми і встановити ступінь ризику щодо розвитку активного ТБ. Ризик розвитку активного ТБ проти ризику розвитку гепатиту при проведенні ХП Ізоніазидом використовувався як контраргумент для того, щоб вирішити чи слід застосовувати ХП, чи ні. Подібне завдання виконувалося для того, щоб вирішити, чи застосовувати ХП у пацієнтів, які розпочали терапію антагоністами фактору некрозу пухлин, чи є ризик розвитку активного ТБ проти ризику розвитку ізоніазид-індукованого гепатиту. У інфікованих пацієнтів з позитивним інтерфероновим тестом ризик розвитку активного ТБ і таким чином необхідність призначення ХТ базується на визначенні:

- регіону-походження пацієнта;

- наявна кількість CD4 клітин;

- тривалість і час АРТ.

ВІЛ-позитивні особи з підвищеним ризиком ТБ потрапляють в наступні групи із країн-походження:

- Країни Африки, що знаходяться нижче Сахари, якщо тривалість теперішнього курсу АРТ є менше 2 років незалежно від кількості CD4 клітин;

- Країни із середнім рівнем захворюваності на ТБ – якщо тривалість теперішнього курсу АРТ менше двох років і кількість CD4 клітин на даний момент менше 500 кл/мл.

- Країни з низьким рівнем захворюваності на ТБ, наприклад Великобританія (Кавказька раса) – якщо вони не отримують АРТ або якщо тривалість теперішнього курсу АРТ менше 6 місяців і кількість CD4 клітин на даний момент менше 350 кл/мл.

Пацієнтам слід запропонувати скринінг шляхом застосування інтерферонового тесту, якщо вони знаходяться в одній з цих груп і може бути користь від ХП.

Якщо його результат позитивний, ми рекомендуємо призначення ХП, якщо результат негативний - ХП не призначається.

Якщо пацієнт тестувався за допомогою інтерферонового тесту, не спираючись на ці рекомендації (не відповідає жодній групі наведеній вище), йому не призначають ХП незалежно від позитивного результату.

Ці рекомендації базуються на екстраполяції від доступних даних і ведеться подальший аналіз по уточненню такого підходу. Якщо результат інтерферонового тесту є невизначеним, клініцист має керуватися клінічним судженням відносно призначення ХП. Комітет повідомлений про те, що нові рекомендації будуть потребувати локальної інтерпретації відповідно до наявних ресурсів і це може бути предметом раннього аудиту.

Настанова 2010 року NICE по проведенню інтерферонового тесту рекомендує використовувати інтерфероновий тест у пацієнтів з рівнем CD4 більше 200 кл/мл, у той же час виконувати одночасно його і туберкуліновий тест - у пацієнтів з кількістю CD4 клітин нижче цього рівня.

Хоча лікарі можуть виконувати обидва тести у пацієнтів з вираженим імунодефіцитом, але існує мало даних в підтримку цієї стратегії, при виконанні якої буде збільшуватися складність, вартість обстеження і будуть виникати труднощі в інтерпретації. Ми сподіваємося, що інтерфероновий тест буде достатнім у пацієнтів з будь-яким рівнем CD4 клітин. Нові дані будуть запропоновані для вирішення цієї складної проблеми. Важливо зазначити, що ВІЛ-позитивні пацієнти, які знаходилися в близькому контакті з доведеним або підозрі на активний ТБ, мають пройти скринінг на ТБ і у разі відсутності активного захворювання їм рекомендують ХП. Хоча існує мало даних для пацієнтів, які отримують ХТ з приводу онкологічних захворювань або високі дози кортикостероїдів протягом тривалого часу (більше 20 мг преднізолона більше ніж 2 місяці) та у яких прогноз виживання більше 1 року, це є підставою для призначення ХП особам з позитивним інтерфероновим тестом, які не мають активного ТБ.

Режими хіміопрофілактики

У осіб з позитивною інтерфероновою пробою, але без клінічних і рентгенологічних ознак активного ТБ, діагностують латентну інфекцію. Активний ТБ необхідно виключити шляхом детального опитування і обстеження як мінімум за допомогою рентгенографії грудної клітки. Інші обстеження можуть бути необхідними, наприклад біопсія ураженого лімфовузла (у разі лімфаденопатії) або колоноскопія і біопсія (у разі діареї). Особливо важливо встановити субклінічний ТБ перед призначенням ВААРТ через ризик розвитку СІР. Альтернативи до лікування латентного ТБ: ізоніазид 6 місяців; рифампіцин + ізоніазид 3 місяці щоденно в стандартних дозах або 2 рази на тиждень використовуючи 900 мг ізоназіду; рифампіцин 4 місяці. Більш короткі курси з використанням інших препаратів використовуються з метою подолати погану прихильність: рифампіцин+піразинамід щоденно або 2 рази на тиждень протягом 2 місяців успішно застосовувались у ВІЛ-позитивних пацієнтів, проте не рекомендовані через те, що у більшості неінфікованих пацієнтів даний режим супроводжувався тяжкими чи летальними гепатитами по крайній мірі в 50 випадках у США.

Коментар робочої групи: **WHO Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. 2011**

1. Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, мають проходити скринінг на ТБ на підставі алгоритма. Ті особи, які не повідомляють про наявність будь-якого з таких симптомів, як

постійний кашель, підвищення температури, втрата ваги або пітливість уночі, скоріш за все, не хворі на активну форму ТБ і їм необхідно запропонувати ПЛІ (*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)*

2. Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ та пройшли скринінг на ТБ на підставі клінічного алгоритма, які повідомили про один з симптомів (постійний кашель, підвищення температури, втрата ваги або пітливість уночі) можуть бути хворими на активний ТБ та мають пройти обстеження на ТБ та інші захворювання (*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)*

3. Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ та мають невідомий або позитивний результатт ТШП та, скоріш за все, не хворі на активний ТБ, мають пройти як мінімум 6- місячний курс ПЛІ в рамках комплекного догляду у зв'язку з ВІЛ. ПЛІ потрібно призначати таким особам незалежно від ступеню імуносупресії, а також особам, які отримують АВТ, особам, які раніше лікувались від ТБ та вагітним жінкам. (*Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательств)*

4. Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, що мають невідомий та позитивний результат ТШП, та скоріш всього не хворі на активний ТБ, мають пройти як мінімум 36-ти місячний курс ПЛІ. ПЛІ потрібно призначати таким особам незалежно від ступеню імуносупресії, а також особам, які отримують АРТ, особам, які раніше лікувались від ТБ та вагітним жінкам. (*Условная рекомендация, умеренное качество доказательств)*

5. Проведення ТШП не є обов'язковою умовою для початку ПЛІ у людей, які живуть з ВІЛ. (*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)*

6. Люди, які дивуть з ВІЛ та які мають позитивний результат ТШП, отмують максимальну користь від ПЛІ. ТШП маже бути використана там, де це можливо застосувати, для виявлення таких осіб. (*Настоятельная рекомендация, высокое качество доказательств)*

7. Надання ПЛІ особам, які живуть з ВІЛ, не підвищує ризик розвитку ТБ, резистентного до ізоніазіду (INH). Тому, стурбованість з приводу можливого розвитку резистентності до INH не може буди перешкодою до проведення ПЛІ (*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)*

8. Діти, які живуть з ВІЛ, у яких не спостерігається слабка прибавка маси, підвищена температура, постійний кашель, вірогідно не хворі на активну форму ТБ. (*Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательств)*

9. Діти, які живуть з ВІЛ, у яких спостерігається один з наступних симптомів: слабка прибавка маси, підвищена температура, постійний кашель або контакт з хворим на ТБ в анамнезі, можуть бути хворими на ТБ та мають бути обстежені на ТБ та інші захворювання. Якщо захворювання не виявить наявності ТБ, таким дітям потрібно призначити ПЛІ незалежно від їх віку. (*Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательств)*

10 Діти старше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, з низькою вірогідністю наявності активного ТБ за результатами оцінки симпомів, а також які не мали контактів з хворими на ТБ, мають пройти 6-ти місячний курс ПЛІ (10 мг/кг в день) в рамках комплексного набору послуг з профілактики ВІЛ та допомоги при ВІЛ. (*Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)*

11 Серед дітей молодше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, тільки ті діти, які мали контакт з хворим на ТБ та пройшли обстеження на ТБ (з використанням досліджень) мають пройти 6-ти місячний курс ПЛІ, якщо обстеження не виявило ознак захворювання. *(Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)*

12 Усі діти , які живуть з ВІЛ та які успішно пройшли курс лікування ТБ, мають додатково пойти 6-ти місячний курс ПЛІ. (*Условная рекомендаціяия, низка*ое *якість доказовості)*

10.2. Фактори ризику щодо туберкульозної інфекції: відбір пацієнтів для лікування латентної туберкульозної інфекції

10.2.1. Клінічний вступ

Ризик розвитку клінічного ТБ залежить як від ризику інфікування, так і від ризику того, щоб після набуття інфекції вона перейде у захворювання. У даному розділі розглядається другий з цих ризиків.

Іншими факторами є вік, у якому має місце первинне інфікування, та час після первинного інфікування. Інфікування на ранніх етапах життя, особливо до п'яти років, може бути пов'язане з підвищеними ризиками розвитку та поширення захворювання. Найбільша вірогідність переходу до захворювання існує у перші два роки після інфікування; половина всіх випадків захворювання має місце у п'ятирічний період після первинного інфікування.{252} Разом з цим, для всіх людей зі «сплячими» мікроорганізмами ризик переходу до захворювання зберігається протягом усього життя. Ці люди становлять меншість інфікованих пацієнтів. Міжнародні дані показують,{253} що приблизно 32% населення світу (1,9 млрд. чол.), за оцінками, інфіковано, якщо судити за позитивною пробою Манту, але клінічне захворювання розвивається тільки приблизно у 8-11 млн. чол. на рік.

Існує набагато більше досліджень, в яких вивчаються фактори ризику щодо активного ТБ в групах, незалежно від результатів туберкулінового шкірного тесту. Ці дослідження не показують, чи більша у таких груп вірогідність розвитку латентної інфекції або чи розвивається в інфікованих клінічне захворювання, або ж діють обидва ці механізми.

Лікування ЛТІ може бути або вторинним, після виникнення латентної інфекції (див. розділ 10.1), або первинним, спрямованим на запобігання інфікуванню після контакту з джерелом зараження. У більшості досліджень увага зосереджена на вторинному лікуванні ЛТІ, але є обставини, де може бути доречним первинне лікування ЛТІ, наприклад, при контакті новонароджених з батьками, в яких позитивний мазок мокротиння, або при контакті ВІЛ-позитивних осіб із хворими на ТБ з позитивним мазком мокротиння.

10.2.2. Існуюча практика

Системи повідомлення і посиленого нагляду НРА (докладно див. у главі 14) не збирають дані про випадки латентного ТБ або про людей, які пройшли скринінг і визнані неінфікованими.

В огляді існуючих служб досліджувалися респонденти, які повідомили, що у 2003 році перевірили на латентний ТБ більше п'яти осіб; було також здійснено розбивку на новоприбулих і на осіб, які контактували з хворими на інфекційний ТБ. Хоча всі клініки, що досліджувалися, змогли надати ту чи іншу відповідь, у більшості випадків вони повідомили, що не можуть вивести такі деталі з даних, які вони збирали на місцевому рівні. Багато з них повідомили, що продовжують роботу над удосконаленням процесу збирання даних про скринінг на місцевому рівні.

10.2.3. Методологічний вступ

Доказова база вивчалася на предмет того, в яких групах населення, заражених ТБ, існує більша вірогідність переходу від інфекції до активного ТБ. Ця інформація визначає тих, хто отримав би найбільшу користь від лікування ЛТІ.

У небагатьох дослідженнях розглядався ризик розвитку активного ТБ у тих, хто мав (або з великою вірогідністю міг мати) латентну інфекцію, ймовірно тому, що ці групи можуть проходити лікування від латентного ТБ (за винятком більш старих досліджень). Крім того, у цих дослідженнях у цілому не має туберкулін-позитивної контрольної групи без фактору ризику, тому можна розрахувати тільки рівні захворюваності, а не відносні ризики.

Крім того, врахування ВІЛ-інфекції як фактору ризику щодо активного ТБ в осіб з латентною інфекцією є проблематичним. Це обумовлено труднощами діагностування активного ТБ в цій групі за допомогою традиційних шкірних тестів.

Існує набагато більше досліджень, в яких вивчаються фактори ризику щодо активного ТБ в групах, незалежно від результатів проби Манту. Не ясно, однак, чи більша у таких груп вірогідність розвитку латентної інфекції або, якщо в них є інфекція, чи вищий у них ризик переходу до активного ТБ; обидва ці твердження можуть бути поясненням того, чому в цих групах високий рівень активного ТБ порівняно з контрольними групами.

10.2.4. Від доказів до рекомендацій

ГРН обговорила вищезазначені питання і домовилася про наступне: замість того, щоб намагатися синтезувати всю доказову базу в цій сфері, буде корисніше надати таблиці даних про фактори ризику. Ці таблиці, побудовані на основі офіційної заяви Американського торакального товариства про «цільові туберкулінові тести та лікування латентної інфекції»,{248} наведені нижче. У табл. 32 поданий діапазон рівнів захворюваності на активний ТБ у туберкулін-позитивних осіб з певними факторами ризику/медичними станами. У табл. 33 поданий діапазон відносних ризиків активного ТБ в групах з певними факторами ризику/медичними станами незалежно від результату проби Манту.

Хоча особи з пониженою масою тіла та/або діабетом зазнають підвищеного ВР ТБ, ГРН не вважає доречним застерігати всіх цих осіб щодо симптомів і ознак ТБ, тому що абсолютні ризики ТБ у них дуже низькі.

10.2.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Доказова база на підтримку цього розділу лягла в основу рекомендацій, наведених у розділі 10.1.

Табл. 32. Захворюваність на активний туберкульоз серед осіб з позитивним туберкуліновим тестом, по вибраних факторах ризику

Фактор ризику		Кількість випадків на 1000 людино-років
ВІЛ-інфекція{254}		35,0–162
Споживання ін'єкційних наркотиків{255}	ВІЛ-серопозитивний	76,0
	ВІЛ-серонегативний або невідомий	10,0
Силікоз{237}		68,0
Недавній латентний ТБ{256}	Інфекція <1 року тому	12,9
	Інфекція 1-7 років тому	1,6
Результати рентгенографії відповідають наявності ТБ в минулому{257–259}		2,0–13,6
Відхилення маси тіла від норми {260}	Менше на >15%	2,6
	Менше на 10– 14%	2,0
	Менше 5–9%	2,2
	Менше на 0-5%	1,1
	Більше на >5%	0,7

Табл. 33. Відносний ризик розвитку активного туберкульоз по вибраних клінічних станах

Клінічний стан		Відносний ризик
Трансплантація суцільного органу	Нирка{261}	37
	Серце{262},{263}	20–74
Еюноілеальний анастомоз{264},{265}		27–63
Силікоз{266}		30
Хронічна ниркова недостатність/гемодіаліз{267–269}		10–25.3

Гастректомія{270-272}		2.5
Цукровий діабет {273–275}		2.0–41
Лікування від ФНП-альфа {276},{277}		4–8
Контакт із хворим на ТБ з позитивним мазком{278}		5–10

Настанова: профілактика ТБ і боротьба з ним

11. Вакцинація БЦЖ

11.1. Огляд

11.1.1. Загальний вступ

Вакцину Кальметта-Герена (БЦЖ) розробили Кальметт і Герен, працюючи в Інституті Пастера у Ліллі; вони застосовували метод лабораторного ослаблення шляхом багаторазового перещеплення ізоляту *M. bovis.* Робота почалася у 1908 році, а на людях вакцина була випробувана у 1921 році. Оскільки БЦЖ ніколи не клонувалася й вирощувалася в різних умовах і різних лабораторіях, то розвинулися генетичні відмінності між різними комерційно використовуваними штамами{279} – так званий «антигенний дрейф». Проведені з того часу дослідження геному показали, що при перещепленні мікроорганізму, але до його поширення з Інституту Пастера, частина геному, ділянка RD1, була видалена. Ця видалена ділянка, спільна для всіх штамів БЦЖ, містить такі антигени, як ESAT6, CFP10 та tb7.7, які зараз застосовуються в аналізі крові на основі гамма-інтерферону, отже попередня вакцинація БЦЖ на ці аналізи не впливає (докладніше див. у розділі 5.1).

Ефективність вакцини – це міра її дії на осіб, яким вона прищеплена; її можна визначити як частку вакцинованих, які завдяки вакцинації набули захисного імунітету.{280} Виявлені величезні коливання в оцінках ефективності щодо ТБЛ, від 0% до більш ніж 80%, для різних вакцин БЦЖ у різних географічних умовах.

Хоча можна запропонувати цілий ряд пояснень цієї різниці, здається, що особливо важливий вплив має географічна широта: на цей фактор припадає понад 40% коливання ефективності.{281} Отже, майже нульова ефективність щодо ТБ в Індії{282} контрастує з захисною ефективністю 64% цієї ж вакцини для людей індійського походження у вищих, більш помірних широтах.{283} Причиною впливу широти було запропоновано вважати вплив клімату на мікобактерії середовища, але це не доведено.

Інша загадка в ефективності БЦЖ полягає в тому, що навіть у тих регіонах світу, де зареєстрована низька ефективність щодо ТБ, реєструється ефективність 50-60% щодо прокази та виразки Бурулі, спричинених іншими мікобактеріями.{280} Є ще одна проблема з тлумаченням цих даних: хоча вважалося, що чутливість до туберкуліну, спричинена БЦЖ, була пов’язана з захисною ефективністю, це не так. В одному масштабному дослідженні, проведеному у Великобританії, не було встановлено залежності між чутливістю до туберкуліну, спричиненою БЦЖ, та захисною ефективністю; в осіб із негативним туберкуліновим тестом після вакцинації БЦЖ був виявлений такий самий ступінь захисту, що й у осіб із позитивним результатом тесту.{284}

У багатьох контрольованих дослідженнях ефективність відстежувалася протягом 10-15 років, і було зафіксовано певне зниження з часом, але загальна тривалість будь-якої корисності не була відома й могла бути виражена тільки як ефективність протягом періоду до 15 років.{285} За опублікованими у 2004 році результатами єдиного по-справжньому довгострокового відстеження наслідків вакцинації БЦЖ, проведеного в одній з груп корінного населення Північної Америки, була продемонстрована захисна ефективність 50% протягом мінімум 50 років.{286}

БЦЖ – жива вакцина, і, як така, вона протипоказана{3} у ряді ситуацій, де імунна система може бути ослаблена, особливо якщо особа має відомий або підозрюваний ВІЛ-позитивний статус, через ризик генералізованої інфекції БЦЖ. Іншим важливим міркуванням є тестування на ВІЛ, після належного консультування, але це питання виходить за рамки даної настанови. Читачам слід знати настанову Британської ВІЛ-асоціації щодо ко-інфекції ТБ/ВІЛ{8}, а також наступні настанови щодо тестування Британської асоціації статевого здоров’я та ВІЛ.

Існуюча практика вакцинації ґрунтується на порадах Спільного комітету з питань вакцинації та імунізації, в основному на «Зеленій книзі».{3},{21}

11.1.2. ЗАГАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р88 Коли рекомендується БЦЖ, слід обговорити з даною особою (або, якщо це дитина, то з її батьками) переваги та ризики вакцинації та відмови від неї, щоб особа могла прийняти обґрунтоване рішення. Обговорення слід орієнтувати на дану особу та проводити відповідною мовою, а також ураховувати особливості культури та проблему стигматизації. D(GPP)

Р89 Особам, визначеним для вакцинації БЦЖ шляхом професійного медичного огляду, відстеження контактів або скринінгу новоприбулих, щодо яких припускається підвищений ризик ВІЛ-позитивності, слід пропонувати тестування на ВІЛ до вакцинації БЦЖ[20]. (Докладно про подальші дії щодо ВІЛ-позитивних пацієнтів див. у розділі 10.1.) D(GPP)

11.2. Новонароджені

11.2.1. Клінічний вступ

Неонатальна вакцинація БЦЖ (немовлят віком до трьох місяців) проводиться у країнах або у підгрупах, визначених за етнічним походженням і (або) за ступенем позбавлень, де зареєстровані високі рівні захворюваності на ТБ. У дослідженнях ефективності вакцинації новонароджених використовувалися різні кінцеві точки, що сприяло певній плутанині щодо ефективності БЦЖ у різних умовах. Це, зокрема, такі кінцеві точки, як захворювання легень, смерть, туберкульозний менінгіт, дисемінований (міліарне) захворювання і лабораторно підтверджені випадки.

В Англії та Уельсі, де програма вибіркової неонатальної вакцинації БЦЖ реалізується вже понад 20 років, оцінки охоплення відповідних немовлят показали істотні відмінності як у політиці щодо БЦЖ, так і у проведенні вакцинації, а також недоліки цієї політики та процедури.{287} Це недоліки та системні проблеми були особливо помітні в округах з середнім і низьким рівнем захворюваності на ТБ, де часто не було системи для визначення тих новонароджених, яким рекомендована БЦЖ.

11.2.2. Існуюча практика

МОЗ рекомендує проводити вакцинацію БЦЖ усім новонародженим з підвищеним ризиком ТБ, а позапланову вакцинацію – старшим дітям у міру необхідності, виходячи з критеріїв, викладених нижче у рекомендаціях.

Огляд існуючих служб, проведений у році, що передував введенню неонатальної вакцинації та скасуванню вакцинації у школах, виявив, що поза межами Лондона тільки дві з 62 клінік (3%) (в одному й тому самому підрозділі з охорони здоров'я, районі з високою реєстрованою захворюваністю) повідомили про загальну вакцинацію БЦЖ новонароджених. У Лондоні про загальне охоплення повідомили 12 з 31 клінік (39%). Щодо груп ризику, використаних для вибіркової неонатальної вакцинації, узгодженості не було. Багато респондентів не назвали чітко групи ризику, а ті, хто вказав деталі, переважно згадували етнічне походження, імміграцію та сімейний анамнез як засоби виявлення новонароджених з підвищеним ризиком.

11.2.3. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, де вивчалася результативність вакцинації БЦЖ у новонароджених і немовлят щодо запобігання розвитку ТБ інфекції або захворювання. Результати порівнювалися з результатами у невакцинованих груп у відповідних популяціях. Було виявлено один мета-аналіз, одне когортне дослідження і одне дослідження «випадок-контроль».

Мета-аналіз, проведений у США,{288} включав п'ять РКД і 11 досліджень «випадок-контроль». Сфера охоплення була міжнародною, але всі РКД були проведені у північній півкулі, далеко від екватора порівняно з дослідженнями «випадок-контроль», які були

[20] Деталі подальших дій щодо ВІЛ-позитивних пацієнтів див. також у настанові Британської ВІЛ-асоціації (www.bhiva.org.)

розповсюджені як по помірних, так і по екваторіальних регіонах. В аналізі РКД і дослідження «випадок-контроль» об'єднувалися окремо, і перехресний аналіз не застосовувався, тому що кількість РКД була замалою порівняно з кількістю досліджень «випадок-контроль». Тому було доречно класифікувати доказові твердження, виходячи з того, звідки вони були виведені – з результатів РКД (рівень 1) або з результатів досліджень «випадок-контроль» (рівень 2).

Враховувалися наступні фактори, визначені мета-аналізом:

• Тривалість захисту, забезпеченого вакцинацією БЦЖ, проведеною у ранньому дитинстві, була встановлена неналежно, незважаючи на наявність інформації з цього питання у шести дослідженнях. Це було обумовлено малими кількостями випадків ТБ, коли дані аналізувалися окремо по роках виникнення.

• Вплив штаму БЦЖ на ефективність імунізації не був пов'язаний з варіацією у захисті, забезпеченому вакциною, у розглянутих дослідженнях.

• Відмінності у характеристиках і методологічній якості окремих досліджень розглядалися в аналізі чутливості, результати якого виражалися як оцінка достовірності якості досліджень.

• На оцінки достовірності якості досліджень припадало 15,3% неоднорідності результатів дев'яти досліджень «випадок-контроль», тоді як РКД були однорідними.

• Відстань від екватора не виявилася важливим корелятом ефективності БЦЖ, повідомленої у дослідженнях «випадок-контроль», тоді як РКД показали однорідність за цим параметром.

Одне когортне дослідження, проведене спільно у Федеративній Республіці Німеччині (ФРН) і Німецькій Демократичній Республіці (НДР),{289} було опубліковано до вищезгаданого метаналізу, але в ньому не згадано. У цьому дослідженні проводилося ретроспективне вивчення вакцинації БЦЖ у всій популяції новонароджених у НДР за період 3,5 роки порівняно з відсутністю вакцинації у ФРН за цей самий період, метою чого було дослідити ефективність вакцини у профілактиці випадків туберкульозного менінгіту.

Дослідження «випадок-контроль», проведене у Іспанії,{290} яке не було згадано у мета-аналізі, було виключено через методологічні обмеження, зазначені у Додатку I.

11.2.4. Доказові твердження

Було знайдено доказову базу щодо ефективності вакцинації БЦЖ у ранньому дитинстві для профілактики:

• ТБ легень;

• смертності від ТБ;

• туберкульозного менінгіту;

• випадків ТБ, підтверджених лабораторно;

• дисемінованого ТБ.

Доказова база щодо цих п'яти підсумків представлена у табл. 34.

Табл. 34. Зведена доказова база: неонатальна вакцинація БЦЖ

Підсумки	Втручання: вакциновані БЦЖ проти	Результати	Зв'язок / статистична значущість	Позначення і рівень NICE
ТБ легень	Чотири РКД	Захисний ефект 0,74	Комбінований ВР 0,26 (ДІ 95% 0,17 – 0,38, p< 0,05)	{288} 1+
	Дев'ять досліджень «випадок-контроль»	Захисний ефект 0,52	Комбіноване СШ 0,48 (ДІ 95% 0,37 – 0,62, p<0,05)	{288} 2+
Смертність від ТБ	П'ять РКД	Захисний ефект 0,65	Комбінований ВР 0,35 (ДІ 95% 0,14 – 0,88, p<0,05)	{288} 1+

Туберкульозний менінгіт	П'ять досліджень «випадок-контроль»	Захисний ефект 0,64 (за 171 випадками ТБ менінгіту)	Комбіноване СШ 0,36 (ДІ95% 0,18 – 0,70, p<0,05)	{288} 2+
	Одне когортне дослідження	0/770000 втручань проти 57/2100000 (0,0048%) контрольних випадків – розвився ТБ	Не повідомляється	{289} 2+
Випадки ТБ, підтверджені лабораторно	Три дослідження «випадок-контроль»	Захисний ефект 0,83 (за результатами 108 випадків ТБ, підтверджених гістологією або культурою)	Комбіноване СШ 0,17 (ДІ 95% 0,07 -0,42, p<0,05)	{288} 2+
Дисемінований ТБ	Три дослідження «випадок-контроль»	Захисний ефект 0,78	Комбіноване 0,22 (ДІ 95% 0,12 – 0,42, p<0,05)	{288} 2+

11.2.5. Економіка медичної допомоги

ГРН вважає, що взаємодія між програмами вакцинації БЦЖ новонароджених і дітей шкільного віку потребує економічного популяційно-динамічного моделювання, яке на час підготовки цієї настанови проводиться за дорученням МОЗ. Пам'ятаючи про це, до отримання результатів моделювання рекомендації щодо неонатальної вакцинації БЦЖ подаються виключно на основі клінічної доказової бази.

11.2.6 .Від доказів до рекомендацій

Неонатальна вакцинація БЦЖ значно краще, ніж відсутність вакцинації, якщо розглядати такі кінцеві точки, як захворювання легень, смерть, менінгіт, лабораторно підтверджений ТБ і дисемінований ТБ.

Є проблеми з забезпеченням належного охоплення вакцинацією при первинній медичній допомозі, коли новонароджені не зареєстровані до першого відвідання лікаря, порівняно, наприклад, з вакцинацією акушерками, де охоплення можна забезпечити.

ГРН підтримала чіткі критерії, встановлені ВООЗ для припинення загальної вакцинації, але побажала, щоб клінічні спеціалісти з ТБ та планувальники послуг знали про можливі майбутні зміни у цих критеріях залежно від змін у глобальній епідеміології. Мета цього розділу – дати клініцистам настанови щодо вакцинації дітей з груп найвищого ризику.

Ураховуючи висновки щодо економічних параметрів вакцинації БЦЖ у школах (розділ 11.3), рекомендації спрямовані на те, щоб надати настанови щодо програми неонатальної вакцинації БЦЖ, яка забезпечить захист усіх дітей з груп ризику. У районі з високим рівнем захворюваності це якнайпростіше забезпечити за допомогою загальної програми.

Найбільша група новонароджених із підвищеним ризиком ТБ – це ті, чиї сім'ї іммігрували з країн з високим рівнем захворюваності. Новонароджені залишаються у зоні ризику, навіть якщо їхні батьки – британського походження, через безперервну міграцію, відвідання вдома і підвищені рівні ТБ у громадах.

Тому рекомендується здійснювати відбір за таким критерієм, як факт народження одного з батьків, дідуся або бабусі у країні з високим рівнем захворюваності. Членам ГРН відомо про практику відбору за кольором шкіри або прізвищем, тому вони поставили на меті надати чіткі рекомендації щодо усунення цієї практики.

Згідно з «Зеленою книгою»{3} туберкуліновий шкірний тест не рекомендується проводити в плановому порядку до вакцинації БЦЖ у дітей віком менше 6 років.

11.2.7. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р90 Питання вакцинації БЦЖ будь-якої новонародженої дитини, для якої існує підвищений ризик ТБ, слід обговорити з батьками чи офіційним опікуном. D(GPP)

P91 Організації первинної медичної допомоги з високим рівнем захворюваності на ТБ[17] повинні розглядати питання щодо вакцинації всіх новонароджених невдовзі після народження. D(GPP)

P92 У районах з низьким рівнем захворюваності на ТБ[21], організації первинної медичної допомоги повинні пропонувати вакцинацію БЦЖ відібраним новонародженим: D(GPP)

- які народилися у районі з високим рівнем захворюваності на ТБ[17]; або
- у яких один або декілька з батьків, бабусь і дідусів народилися у країні з високим рівнем захворюваності;[22] або
- у сімейному анамнезі яких за останні п’ять років є ТБ.

P93 Проби Манту не слід проводити у плановому порядку до вакцинації БЦЖ у дітей віком менше 6 років. D(GPP)

Коментар робочої групи: *ВООЗ 4 видання – суцільна вакцинація у зв’язку з високим рівнем захворюваності*

Перехресні посилання:

Деталі визначення видів Mycobacterium до масштабного відстеження контактів наведені у розділі 5.3.

11.3. Немовлята і діти старшого віку

11.3.1. Клінічний вступ

Після клінічних випробувань, проведених на початку 1950-х років, вакцинація БЦЖ була введена для раніше не вакцинованих підлітків віком 10-14 років.{284} Вік 10-14 років був вибраний для вакцинації у 1953 році, тому що на той час у групі, яка майже повністю складалася з білого населення британського походження, ТБ був найбільш поширений серед осіб віком 15-29 років (з другим піком серед старших людей). Ця когорта, вік якої зараз перевищує 70 років, має найвищі рівні ТБ серед білого населення британського походження (див. Додаток G). Таким чином, ідея полягала у проведенні вакцинації у цьому віці, щоб спробувати запобігти набуттю захворювання легень до настання цього піку, і ця програма стала відома як «Програма БЦЖ у школах». На момент написання цієї настанови МОЗ скасувала цю програму, замінивши її неонатальною вакцинацією за критеріями, наведеними вище.

Рівні захворюваності на ТБ падали протягом усіх 1950-х років і на початку 1960-х років майже на 10% на рік, після чого продовжували знижуватися нижчими темпами до 1987 року (приблизно), а потім почалося зростання. Проте, за той час як частка випадків, так і рівні захворюваності у білій етнічній групі британського походження продовжували зменшуватися. Частка випадків у цій етнічній групі становила у 1985 р. 85%, у 1993 р. – 43%, у 1998 р. – 43%, а зараз менша за 30%{140} Рівні захворюваності на ТБ серед білих дітей британського походження віком 10-14 років (це когорта раніше не вакцинованих дітей, на яких поширюється програма вакцинації у школах) становлять від одного до двох випадків на 100 тис. населення для обох статей (див. Додаток G).

Міжнародні критерії припинення невибіркової вакцинації БЦЖ

Міжнародна спілка по боротьбі з ТБ і захворюваннями легень опублікувала свої критерії припинення програм вакцинації БЦЖ у країнах з низькою поширеністю ТБ у 1993 році.{291} Цим були встановлені загальні міркування і критерії. Загальні критерії, які мають бути виконані у країні, перш ніж можна буде припинити або змінити програми вакцинації БЦЖ, були наступними:

- існує добре функціонуюча програма боротьби з ТБ;
- в останні п’ять або більше років існує надійна система моніторингу, яка дозволяє

[21] Вони визначені HPA; зайдіть на веб-сайт **www.hpa.org.uk** і виконайте пошук за словами 'tuberculosis rate bands'
[22] Зайдіть на веб-сайт **www.hpa.org.uk** і виконайте пошук за словами 'WHO country data TB'

оцінювати річні рівні захворюваності на ТБ по вікових групах і групах ризику, з особливим наголосом на туберкульозний менінгіт і ТБЛ з позитивним мазком мокротиння;

• належним чином ураховується можливість зростання захворюваності на ТБ у результаті ВІЛ-інфекції.

Критерії припинення програми вакцинації БЦЖ у країні з низьким рівнем поширеності ТБ були наступними:

• середньорічна реєстрована захворюваність на ТБЛ з позитивним мазком мокротиння за попередні три роки має становити 5 або менше випадків на 100 тис. населення; *або*

• середньорічна реєстрована захворюваність на туберкульозний менінгіт серед дітей менше п'яти років за попередні п'ять років має становити менше 1 випадку на 10 млн. населення в цілому; *або*

• середньорічний ризик туберкульозної інфекції повинен становити 0,1% або менше.

Були також запропоновані інші міркування.

Вартість: рекомендується, але не обов'язково, підрахувати кількість випадків, які були б попереджені у разі продовження вакцинації БЦЖ, щоб економію можна було виразити через запобігання стражданням людей та заощадження коштів на лікування.

Небажані реакції на БЦЖ: корисно документально фіксувати рівень небажаних реакцій на вакцинацію БЦЖ у країні. Низький рівень захворюваності на активний ТБ, у поєднанні з високим рівнем небажаних реакцій, як правило, підкріплює рішення припинити або змінити програму вакцинації БЦЖ. Зареєстровані рівні небажаних реакцій залежать від конкретної країни, при цьому на зареєстровані рівні впливають такі фактори, як застосовуваний метод вакцинації, використовуваний препарат БЦЖ і обізнаність лікарів щодо реакцій.

Групи ризику: у випадку припинення програми вакцинації БЦЖ для населення в цілому може бути доцільним продовжити вакцинацію у певних чітко визначених групах населення, в яких має місце високий рівень реєстрованої захворюваності на активний ТБ.

11.3.2. Існуюча практика

МОЗ більше не рекомендує вакцинацію БЦЖ для школярів віком 10-14 років.

11.3.3 .Методологічний вступ

Акцент був зроблений на дослідження, в яких вивчалася ефективність вакцинації БЦЖ дітей шкільного віку з метою профілактики інфікування або захворювання на ТБ. Було виявлено одне РКД і два когортні дослідження, де розглядалася ця тема.

В одному РКД, проведеному у Великобританії,{285} повідомлялося про захисну ефективність вакцинації БЦЖ проти ТБ у вакцинованих і невакцинованих груп дітей шкільного віку в Англії за 20-річний період спостережень. У двох когортних дослідженнях (обидва були проведені у Великобританії{292},{293}) були ретроспективно виявлені зареєстровані діти з ТБ, які відповідали критеріям вакцинації БЦЖ у рамках схеми вакцинації у школах при досягненні 13 років.{292},{293} У цих дослідженнях оцінюється захисна ефективність БЦЖ у цій загальній групі, а також у білій етнічній групі. Sutherland and Springett{292},{293} оцінюють кількість додаткових зареєстрованих випадків ТБ, яку слід було б очікувати серед білої молоді щорічно в разі припинення схеми вакцинації БЦЖ у школах у конкретні дати. Обидва когортні дослідження включали дані з зазначених вище РКД.

11.3.4 .Доказові твердження

Ефективність вакцинації БЦЖ для профілактики захворювання на туберкульоз

В одному РКД{285} і одному когортному дослідженні{292} встановлено, що вакцинація БЦЖ дітей шкільного віку призводить до зменшення щорічної захворюваності на ТБ серед вакцинованих дітей порівняно з невакцинованими. Доказова база представлена у табл. 35.

Табл. 35. Зведена доказова база: вакциновані та невакциновані діти шкільного віку

Порівняння результатів у вакцинованих і невакцинованих дітей	Статистична значущість	Позначення і рівень NICE
Захисна ефективність 0,77; середньорічна захворюваність 0,23 на 1000 проти 0,98 на 1000 (спостереження протягом 20 років)	Не повідомляється	{285} 1+
1949–1981 рр.: захисна ефективність 0,80 (вік 15–19 років), 0,75 (вік 20–24 роки)	Не повідомляється	{292} 2+
1983 р.: захисна ефективність 0,75 (вік 15–24 роки); реєстрована захворюваність 3,3 на 100 тис. проти 13,2 на 100 тис.	Не повідомляється	{292} 2+

Вакцинація БЦЖ дітей шкільного віку та багаторічні тенденції у профілактиці туберкульозу

Були знайдені докази щодо вакцинації БЦЖ дітей шкільного віку в Англії та Уельсі й виявлені наступні багаторічні тенденції:

- зниження ефективності БЦЖ і зареєстрованої захворюваності на ТБ;
- очікуваний ризик реєстрації ТБ у білій етнічній групі, яка відповідає критеріям шкільної схеми вакцинації БЦЖ;
- запобігання реєстрації ТБ завдяки вакцинації БЦЖ у білій групі дітей шкільного віку;
- реєстрація ТБ як наслідок припинення схеми вакцинації БЦЖ у школах для білої етнічної групи;
- очікуваний ризик реєстрації ТБ у білій етнічній групі в разі припинення схеми вакцинації БЦЖ у школах.

Доказова база представлена у табл. 36.

Табл. 36. Зведена доказова база: вакцинація і багаторічні тенденції щодо туберкульозу серед дітей шкільного віку

Застосування БЦЖ та багаторічна тенденція	Порівняння результатів у вакцинованій та невакцинованій групах / при припиненні та продовженні вакцинації	Статистична значущість	Позначення і рівень NICE
Поступове зниження захисної ефективності у наступні п'ятирічні періоди спостереження	0,40, 0,33, 0,10, 0,09 *проти* 2,50, 1,06, 0,26, 0,08 на 1000	p=0,01	{285} 1+
Щорічне зниження зареєстрованої захворюваності на ТБ у трьох когортах за 29-річний період	Вік 15–19 років: 5% *проти* 10%	Не повідомляється	{292} 2+
	Вік 20–24 роки: 7% *проти* 11%		
Очікуваний ризик реєстрації ТБ у віці від 15 до 30 років серед білого населення британського походження, придатного для програми БЦЖ у школах	1984 р.: 1/6500 (БЦЖ у віці 13 років) *проти* 1/700 (негативна проба Манту)	Не повідомляється	{293} 2+
	1994 р.: 1/17000 (БЦЖ у віці 13 років) *проти* 1/4300 (негативна проба Манту)		
Розрахункова кількість випадків зареєстрованого ТБ попереджених вакцинацією БЦЖ серед білих дітей шкільного віку	1983 р.: 557 у віці 15–29 р. завдяки 7,65 млн. щеплень за попередні 15 років	Не повідомляється	{293} 2+
	1988 р.: 370 у віці 15–29 р. завдяки 7,65 млн. щеплень за попередні 15 років		
Додаткові випадки зареєстрованого ТБ через припинення вакцинації БЦЖ у школах у білій етнічній групі	Припинення у 1986 р.: 129 серед 2003 (вік 15–29 років)[23]	Не повідомляється	{293} 2+
	Припинення у 1996 р.: 51 серед 2013 (вік 15–29 років)		

[23] Деякі з них були б вторинними додатковими випадками реєстрації поза межами вікової групи 15-29 років

Очікуваний ризик реєстрації ТБ у білій етнічній групі у випадку припинення вакцинації БЦЖ у школах	Припинення у 1986 р.: 1/2200 віком 15-30 р. (перша повністю невакцинована п'ятирічна когорта віком 13 років у 1987–91 рр.) *проти* 1/2700	Не повідомляється	{293} 2+
	Припинення у 1996 р.: 1/5400 віком 15-30 р. (п'ятирічна когорта віком 13 років у 1997–2001 рр.) *проти* 1/6900		

11.3.5. Економіка медичної допомоги

Для оцінювання економічної ефективності чинної шкільної програми вакцинації БЦЖ застосовувалася аналітична модель прийняття рішень. У моделі розрізнялися група дітей «високого ризику», яким уже мала бути запропонована БЦЖ до початку шкільної програми (за схемами вакцинації новонароджених або новоприбулих), та група «низького ризику», яка є залишком когорти віком 10-14 років. Шкільна програма вакцинації є потенційно корисною для дітей групи низького ризику та для охоплення дітей групи високого ризику, які не були вакциновані раніше. Дана модель побудована на тому припущенні, що передача між групами високого та низького ризику є неістотною.{294}

Ця модель є простим деревом рішень, яке дозволяє оцінити кількість первинних випадків у когорті віком 10-14 років, відповідну кількість вторинних випадків у популяції та супутні витрати й наслідки для здоров'я – з шкільною програмою БЦЖ та без неї. Ефективність шкільної вакцинації для групи низького ризику та кількість вторинних випадків на 1 первинний випадок були взяті з роботи Saeed та співав. (2002),{295} яка є оновленням роботи Sutherland та Springett,1989.{293} Потім були оцінені вигоди для невакцинованих дітей групи високого ризику. Важливо зазначити, що для такого інфекційного захворювання, як ТБ, цей метод може дати тільки приблизні результати. Популяційно-динамічна модель, як очікується, дала б більш достовірні результати.

У всіх можливих випадках вхідні параметри та припущення для моделі були основані на найкращій наявній емпіричній доказовій базі. Проте, ми не змогли знайти доказів для обґрунтування всіх важливих параметрів. У таких випадках оцінки ґрунтуються на думці економіста, який брав участь у підготовці настанови, та ГРН. Існує певна невизначеність щодо результатів моделі через невизначеність деяких вхідних параметрів аналізу. Зокрема, ці результати чутливі до частки 10-14-річних дітей у групах «високого ризику», розрахункової втрати РЖСЯ через ТБ та орієнтовних витрат на лікування 1 випадку ТБ.

Економічна ефективність шкільної вакцинації БЦЖ для групи низького ризику

Економічна модель дає підставу вважати, що шкільна програма вакцинації не є економічно ефективною тільки для групи низького ризику – при 0% у групі високого ризику додаткові витрати на 1 набутий РЖСЯ (КЕДВ) перевищують 150 тис. ф.ст., якщо ми припустимо, що БЦЖ дає захист на 15 років, і 750 тис. ф.ст., якщо припустити тільки десяти- річний захист. Шкільна програма виглядає економічно ефективною тільки в тому випадку, якщо ризик для 10-15 років дуже високий – приблизно 0,13-0,15%. Це є порівнянним з існуючими оцінками - 0,03% (15-24 роки) або 0,05% (15-29 років) (див. табл. 37).

Табл. 37. Економічна ефективність шкільної програми вакцинації БЦЖ тільки для групи низького ризику за вихідним ризиком

Ризик ТБ за	Захист на 10 років			Захист на 15 років		
захисту БЦЖ (%)	Додаткові витрати (тис. ф.ст.)	Набуті РЖСЯ	КЕДВ (ф.ст./РЖСЯ)	Додаткові витрати (тис. ф.ст.)	Набуті РЖСЯ	КЕДВ (ф.ст./РЖСЯ)
0,03	718	1	767800	720	1	696100
0,05	671	3	193500	674	4	185300
0,07	625	6	104100	629	6	100700
0,09	578	9	67700	583	9	65900
0,11	532	11	48000	538	11	46900

0,13	485	14	35700	492	14	35000
0,15	439	16	27200	447	17	26800
0,17	392	19	21000	401	19	20800
0,19	346	21	16300	355	22	16300

Економічна ефективність шкільної вакцинації БЦЖ щодо охоплення невакцинованих дітей групи високого ризику

Виходячи з припущення про те, що 64% дітей групи високого ризику раніше вакцинувалися, що вони мають ВР 40 (порівняно з групою низького ризику) та що БЦЖ дає захист на 10 років, шкільна програма виглядає економічно ефективною для районів, де приблизно 25-30% або більше дітей потрапляють до групи високого ризику. Якщо припустити захист на 15 років, то шкільна програма є економічно ефективною при наявності приблизно 10-15% або більше дітей у групі високого ризику (див. табл. 38).

Табл. 38. Економічна ефективність шкільної програми вакцинації за відсотком когорти у групі високого ризику

«Високий ризик» як % когорти	Захист на 10 років			Захист на 15 років		
	Дод. витрати (тис. ф.ст.)	Набуті РЖСЯ	КЕДВ (ф.ст./РЖСЯ)	Дод. витрати (тис. ф.ст.)	Набуті РЖСЯ	КЕДВ (ф.ст./РЖСЯ)
0	718	1	767800	674	4	185300
5	646	4	180700	573	8	70800
10	574	6	92400	471	13	37600
15	502	9	56700	370	17	21700
20	430	11	37400	268	21	12500
25	358	14	25300	167	26	6400
30	286	17	17100	65	30	2200

Ці результати чутливі до орієнтовної середньої вартості лікування та втрати РЖСЯ на 1 випадок ТБ у віці 15–24/29 років.

11.3.6. Від доказів до рекомендацій

ГРН зазначила, що програма вакцинації БЦЖ у школах розрахована на дітей групи низького ризику щодо ТБ та раніше не вакцинованих, тоді як діти з більш високим ризиком щодо ТБ (див. розділ 10.2) проходять вакцинацію БЦЖ або при народженні, або при в'їзді до Великобританії.

Хоча для дітей шкільного віку БЦЖ має захисну ефективність 75-80% протягом 10-15 років, захворюваність на активний ТБ у групі низького ризику зараз становить приблизно 1 випадок на 100 тис. населення, причому спостерігається триваюча низхідна тенденція.

Англія та Уельс відповідають прийнятим міжнародним критеріям припинення загальної вакцинації БЦЖ у країні з низькою поширеністю захворювання{291} і зробили це принаймні з 2000 року.

Економічне моделювання показує, що шкільна програма вакцинації не є економічно ефективною; вона є вкрай дорогою, зокрема КЕДВ становить для дітей групи низького ризику від 696 тис. до 767 тис. ф.ст.

Шкільна програма вакцинації стає економічно ефективною тільки за умови, що 15% і більше охоплених нею дітей мають підвищений ризик і раніше не були вакциновані.

Через ці причини було вирішено, що планову вакцинацію БЦЖ дітей віком 10-15 років у школах не слід продовжувати. Діти з групи ризику вже будуть вакциновані або після народження (див. розділ 11.2), або при в'їзді до Великої Британії (див. розділ 11.4). Якщо загальний скринінг і вакцинація у дитинстві вважаються доречними в якомусь районі через дуже високу місцеву захворюваність, то це краще забезпечити за допомогою місцевої програми загальної неонатальної вакцинації БЦЖ.

11.3.7. РЕКОМЕНДАЦІЇ

P94 Планова вакцинація БЦЖ не рекомендується для дітей віком 10-14 років.

- Медичним працівникам слід позапланово визначити невакцинованих дітей старше 4 тижнів і молодше 16 років, для яких існує підвищений ризик ТБ (див. розділ 10.2) і які відповідали б критеріям неонатальної вакцинації БЦЖ, та проводити пробу Манту та вакцинацію БЦЖ (у разі негативного результату проби Манту). C

- Ця позапланова вакцинація повинна відповідати рекомендаціям Головного медичного спеціаліста з вакцинації цієї вікової групи після завершення шкільної програми вакцинації.[24] D(GPP)

P95 Пробу Манту не слід проводити планово до вакцинації БЦЖ дітей менше 6 років, якщо тільки у них в анамнезі немає проживання або тривалого перебування (довше одного місяця) у країні з високим рівнем захворюваності на ТБ[25]. D(GPP)

11.4. Новоприбулі з країн з високою захворюваністю

11.4.1. Клінічний вступ

Захворюваність на ТБ серед новоприбулих з країн з високою захворюваністю (40 і більше випадків на 100 тис. населення на рік) є високою, сягаючи піку за 2-3 роки після першого в'їзду та значно падаючи через 10 років, але залишаючись значно вищою, ніж серед населення Великобританії в цілому (див. Додаток G). До 30% таких новоприбулих з індійського субконтиненту мають негативний результат туберкулінового тесту.{296},{297} Оскільки вони житимуть у громадах, де рівень захворюваності на ТБ десь у 25 разів перевищує рівень серед білої громади британського походження, то вони можуть скористатися вакцинацією БЦЖ для зниження ризику набуття захворювання на ТБ. Така політика вакцинації, однак, має враховувати можливість хибно-негативної проби Манту через ко-інфікування ВІЛ.

11.4.2. Існуюча практика

У документі МОЗ «Імунізація від інфекційних захворювань» («Зелена книга») 1996 року{3} надано наступну рекомендацію для новоприбулих з країн з високою поширеністю ТБ, їхніх дітей та немовлят незалежно від місця народження.

«Новоприбулим до Великобританії, у тому числі студентам, з країн з високою поширеністю ТБ та всім біженцям і шукачам притулку слід проводити туберкуліновий тест у рамках процедури первинного огляду, якщо тільки немає чіткого доказу у вигляді рубця від БЦЖ. Осіб з позитивною реакцією слід направляти на обстеження, тому що вони можуть потребувати ХП або лікування. Особам з негативним результатом туберкулінового тесту слід негайно пропонувати імунізацію БЦЖ».

У розділі 32.4.1d цього документа ВІЛ-позитивні особи зазначені як одна з груп з протипоказаннями, якій вакцинацію БЦЖ проводити не слід. При цьому поданий наступний коментар:

«БЦЖ безумовно протипоказана ВІЛ-позитивним особам з клінічними проявами. У таких країнах, як Великобританія, де ризик ТБ низький, рекомендується не проводити вакцинацію БЦЖ усім особам з відомим ВІЛ-позитивним статусом або підозрою на нього, у тому числі немовлятам, народженим ВІЛ-позитивними матерями. Немає потреби перевіряти матерів на ВІЛ, перш ніж проводити вакцинацію БЦЖ у рамках вибіркової програми неонатальної імунізації (див. п. 32.3.2(e))».

У нещодавно виправленій главі проекту «Зелена книга» 2006 р.{21} зазначено:

---

[24] Див. веб-сайт www.dh.gov.uk

[25] Більше 40 випадків на 100 тис. населення на рік; див. перелік Агентства захисту здоров'я (зайдіть на сайт to www.hpa.org.uk і здійність пошук за словами 'TB WHO country data')

«Імунізацію БЦЖ слід пропонувати… раніше не вакцинованим, туберкулін-негативним новоприбулим віком менше 16 років, які народилися або тривалий час (принаймні три місяці) жили у країні з річним рівнем захворюваності на ТБ 40 і більше випадків на 100 тис. населення».

Читачам слід також ураховувати рекомендації щодо новонароджених (див. розділ 11.2).

11.4.3 .Методологічний вступ

Був здійснений пошук досліджень, в яких би вивчалася результативність вакцинації БЦЖ новоприбулих з країн високого ризику з точки зору запобігання туберкульозній інфекції або захворюванню. Не було виявлено жодного систематичного огляду, РКД, когортного дослідження або дослідження «випадок-контроль», в яких би конкретно розглядалася ця сфера.

Один мета-аналіз, проведений у США,{298} продемонстрував, що БЦЖ має захисну ефективність у широкому діапазоні умов дослідження, штамів БЦЖ, груп населення, вікових груп і методів підготовки вакцини. Ефективність БЦЖ для новоприбулих з країн з високою захворюваністю на ТБ не розглядалася.

Оскільки у мета-аналізі не проводився перехресний аналіз, було доречно класифікувати доказові твердження за тим, звідки вони були виведені: з РКД (рівень 1), з клінічного контрольованого дослідження (рівень 2) або з результатів дослідження «випадок-контроль» (рівень 2).

Мета-аналіз виявив наступні фактори для врахування:

- відмінності у характеристиках і методологічній якості окремих досліджень розглядалися в аналізі чутливості, результати якого виражалися як оцінка достовірності якості досліджень;
- серед 13 перспективних випробувань достовірність досліджень пояснювала 30% дисперсії між дослідженнями, а на географічну широту припадав 41% дисперсії;
- серед 10 досліджень «випадок-контроль» оцінка достовірності даних була єдиною змінною, яка пояснювала значний рівень (36%) різнорідності;
- різні штами БЦЖ не були пов’язані з більш або менш сприятливими результатами у 13 дослідженнях, тому що різні штами БЦЖ, застосовані для одних і тих самих груп давали схожі рівні захисту.

Одне неаналітичне дослідження з Великобританії{299} було виключено через методологічні обмеження, наведені у Додатку I.

11.4.4. Доказові твердження

Була знайдена доказова база щодо ефективності вакцинації БЦЖ для профілактики:

- ТБ легень;
- смертності від ТБ;
- туберкульозного менінгіту;
- дисемінованого ТБ.

Доказова база щодо цих чотирьох наслідків наведена у табл. 39.

Табл. 39. Зведена доказова база: вакцинація БЦЖ новоприбулих

Підсумки	Втручання: вакциновані БЦЖ проти невакцинованих немовлят	Результати	Зв'язок / статистична значущість	Позначення і рівень NICE
ТБ легень	Сім РКД	Захисний ефект 0,63	Комбінований ВР 0,37 (ДІ 95% 0,18- 0,74)	{298} 1+

	Шість ККД	Захисний ефект 0,51	Комбінований ВР 0,49 (ДІ 95% 0.34 to 0.70)	{298}2+
	10 досліджень «випадок-контроль»	Захисний ефект 0,50	Комбіноване СШ 0,50 (ДІ 95% 0,39-0,64)	{298} 2+
Смертність від ТБ	Три РКД та чотири ККД	Захисний ефект 0,71	Комбінований ВР 0,29 (ДІ 95% 0,16-0,53)	{298} 2+
Туберкульозний менінгіт	5 досліджень «випадок-контроль»	Захисний ефект 0,64 (на основі 181 випадку ТБ менінгіту)	Комбіноване СШ 0,36 (ДІ 95% 0,18-0,70)	{298} 2+
Дисемінований ТБ	3 дослідження «випадок-контроль	Захисний ефект 0,78	Комбіноване СШ 0,22 (ДІ 95% 0,12-0,42)	{298} 2+
ККД - клінічно контрольоване дослідження				

11.4.5. Від доказів до рекомендацій

ГРН відзначила, що даних у цій сфері мало. З епідеміологічних даних за останні 25 років також були зазначені високі рівні захворюваності на ТБ серед нових іммігрантів, які нещодавно прибули з країн з високою захворюваністю на ТБ.

Хоча прямих доказів щодо цієї групи в Великобританії немає, згаданий вище мета-аналіз вважався застосовним.

Аналіз доказової бази щодо ефективності БЦЖ не виявив доказів для осіб старше 35 років. ГРН вирішила, що з цієї прагматичної причини вакцинацію БЦЖ слід обмежити особами віком менше 36 років, якщо тільки в них немає факторів професійного ризику.

11.4.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Читачам слід також ураховувати рекомендації щодо скринінгу новоприбулих (розділ 12.8). Цей процес повинен включати проведення до вакцинації проб Манту для відповідних новоприбулих і оцінки ризику ВІЛ-інфекції.

P96 Вакцинацію БЦЖ слід пропонувати новоприбулим з негативним результатом проби Манту,[26] які:

- прибули з країн з високою захворюваністю; *та*
- раніше не вакцинувалися (тобто не мають відповідного документа чи характерного рубця); *та* В
- мають вік:

- менше 16 років **D(GPP)** або

- від 16 до 35 років[27] та прибули з регіону Африки на південь від Сахари або з країни з захворюваністю на ТБ 500 випадків на 100 тис. населення.

11.5. Медичні працівники

11.5.1. Клінічний вступ

Хоча більш ранні дослідження не продемонстрували цього зв'язку, у 1990-ті роки очікуваний рівень захворюваності на ТБ серед медичних працівників був удвічі вищий, ураховуючи вік, стать та етнічні фактори.{300} Через ризик дії при контакті стандартною практикою стало рекомендувати вакцинацію БЦЖ особам, які починають працювати в медицині та контактуватимуть з пацієнтами або клінічними матеріалами, якщо вони раніше не проходили вакцинацію БЦЖ та мають негативну пробу Манту.

[26] Особи, які недавно прибули або повернулися до Великобританії з країн з високою захворюваністю на ТБ

[27] У проекті «Зеленої книги» 2006 р. БЦЖ рекомендується новоприбулим тільки до 16 років. Проте, у цій настанові БЦЖ рекомендується особам віком до 35 років, які прибули з країн з дуже високими рівнями захворюваності на ТБ, тому що є певні докази економічної ефективності

11.5.2. Існуюча практика

У документі «Імунізація від інфекційних захворювань» («Зелена книг»){3} МОЗ рекомендувало проводити вакцинацію БЦЖ усім особам, які мають підвищений ризик ТБ. У розділі 32.3.2а зазначено, зокрема:

«Персонал служб охорони здоров'я, який може контактувати з заразними пацієнтами чи їхніми зразками. Це, зокрема, лікарі, медсестри, фізіотерапевти, рентгенологи, лікарі з професійних захворювань, технічний персонал у відділеннях мікробіології та патології, у тому числі працівники прозекторських, студенти всіх цих спеціальностей та інші особи, які вважаються такими, що піддаються високому ризику. Особливо важливо тестувати та імунізувати персонал, працюючий у пологових та педіатричних відділеннях і відділеннях, в яких пацієнти можуть мати ослаблений імунітет, наприклад, у відділеннях трансплантації, онкології та ВІЛ-інфекції».

У виправленій главі проекту «Зелена книг» 2006 р.{21} зазначено:

«Представники наступних професійних груп з більшою вірогідністю, ніж населення в цілому, матимуть контакт з особою з ТБ:

• медичні працівники, які контактуватимуть з пацієнтами або клінічними матеріалами;

• персонал лабораторій, який контактуватиме з пацієнтами, клінічними матеріалами або одержаними ізолятами…».

11.5.3. Методологічний вступ

Був здійснений пошук досліджень, в яких би вивчалася результативність вакцинації БЦЖ медичних працівників з точки зору запобігання розвитку туберкульозної інфекції або захворювання порівняно з невакцинованими працівниками. Був виявлений один систематичний огляд, в якому розглядалася ця тема.

Систематичний огляд, проведений у США,{301} включав два рандомізовані контрольовані дослідження, два перспективні когортні дослідження, одне історичне контрольоване дослідження, одне ретроспективне когортне дослідження і шість неаналітичних досліджень. Інформація щодо методики та результатів досліджень була зазначена тільки для чотирьох з шести неаналітичних досліджень. Сфера досліджень була міжнародною, але всі 12 досліджень були проведені у північній півкулі, 10 – у помірних зонах, розташованих далеко від екватора, одинадцяте – у Каліфорнії, а щодо дванадцятого місце не було зазначено.

Систематичний огляд був методологічно обґрунтований, отже йому технічно можна було надати оцінку 1+. Проте, у ньому не було проведено мета-аналізу через різнорідність схем дослідження і методологічні обмеження в кожному з досліджень. Методологічні обмеження окремих досліджень, охоплених оглядом, означали, що немає достатньо достовірних даних, з яких можна було б вивести доказові твердження для цієї сфери. Автори огляду зауважили, що, незважаючи на методологічні обмеження, у всіх шести контрольованих дослідженнях повідомлялося про захисний ефект вакцинації БЦЖ.

11.5.4. Від доказів до рекомендацій

При всій обґрунтованості систематичного огляду всі дослідження мали численні методологічні недоліки. Проте, у шести контрольованих дослідженнях спостерігалася стійка тенденція щодо корисності. Крім того, враховуючи вагу доказової вази для ефективності БЦЖ в інших умовах, не здавалося, що БЦЖ буде неефективною у даній групі населення. ГРН зазначила також, що потенційна дія ТБ зберігається протягом усієї кар'єри осіб, які контактують з пацієнтами або клінічними матеріалами, і не обмежена віком.

Немає достатньої доказової бази за віком для того, щоб дати рекомендації з вакцинації БЦЖ щодо осіб старше 35 років, але вакцинація рекомендується для медичних працівників будь-якого віку через існування підвищеного ризику для них – і, отже, для пацієнтів, за якими вони доглядають – в разі невакцинування.

11.5.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р97 Вакцинацію БЦЖ слід пропонувати медичним працівникам незалежно від віку,[28] які: D(GPP)

- раніше не вакцинувалися (тобто не мають відповідного документа чи характерного рубця); *та*
- контактуватимуть з пацієнтами або клінічними матеріалами; *та*
- мають негативний результат проби Манту (або гама-інтерферон-тесту).

Перехресне посилання:

Детально про обстеження в рамках професійної гігієни див. у розділах 13.1 і 13.2.

11.6. Вакцинація БЦЖ осіб, які контактують з хворими на активний туберкульоз

11.6.1. Клінічний вступ

Особи, які контактують з хворими на ТБЛ, ризикують заразитися ТБ. Це особливо характерно для осіб, які контактують удома чи мають інші близькі контакти з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння, де заражаються до 10% (див. розділ 12.2). Для вироблення імунної реакції на інфекцію може знадобитися декілька тижнів; це показує позитивний туберкуліновий шкірний тест. Особам, у яких перша проба Манту була негативною, необхідно зробити другу пробу Манту за шість тижнів після першої та приймати рішення за другим результатом.{6} Ті, в кого послідовні шкірні тести дають негативний результат, вважаються незараженими, але особам віком до 35 років включно рекомендується вакцинація БЦЖ. Пацієнта слід вважати незаразним протягом кількох тижнів після лікування ПТП, але для контактних осіб з негативним результатом туберкулінового тесту ризик залишається, якщо мають місце вторинні випадки.

11.6.2. Існуюча практика

У документі МОЗ «Імунізація від інфекційних захворювань» («Зелена книг») 1996 р.{3} рекомендується проводити вакцинацію БЦЖ усім особам, для яких існує підвищений ризик ТБ.{3} Розділ 32.2d, зокрема, містить наступну категорію:

«Особи, які контактують з особами, відомими як хворі на активний ТБЛ. Особи, які контактують із хворим з позитивним мазком мокротиння, можуть мати негативний результат туберкулінового шкірного тесту при першому огляді, але знаходитися на ранніх етапах інфекції, коли чутливість до туберкуліну ще не виробилася. Наступний шкірний тест слід провести за шість тижнів, і імунізацію слід проводити тільки в тому випадку, якщо другий тест дав негативний результат. (якщо другий шкірний тест позитивний, то у пацієнта відбулася конверсія, і його необхідно направити на предмет проходження ХП) Проте, якщо через якусь причину наступний тест провести неможливо, то вакцинацію можна здійснити після першого тесту. Новонародженим слід проводити профілактичну ХТ ізоніазідом, і через три-шість місяців провести туберкуліновий шкірний тест. Якщо він позитивний, ХП слід продовжити; якщо негативний, то слід провести вакцинацію БЦЖ за умови, що немовля вже не контактує з хворим на інфекційний ТБ. Новонароджених, які контактують з іншими хворими, слід імунізувати негайно».

У виправленій главі проекту «Зелена книг» 2006 р.{21} зазначено:

«Імунізацію БЦЖ слід пропонувати… раніше не вакцинованим туберкулін-негативним особам, які контактують з хворими на ТБ органів дихання (після рекомендованої консультації щодо ведення контактних осіб – наразі наведеної у документі Спільного комітету з туберкульозу Британського торакального товариства 2006 р.{6} та документі

[28] Як зазначено у «Зеленій книзі», немає достатньої доказової бази з розбивкою по віковим групах для того, щоб дати рекомендації про вакцинацію БЦЖ особам старше 35 років (див. деталі у повній настанові). Проте, у цій настанові вакцинація БЦЖ рекомендується медичним працівникам будь-якого віку через підвищений ризик для них – і, отже, для пацієнтів, за якими вони доглядають, у випадку їхньої невакцинації

Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги 2006 р. [у цьому документі]...».

11.6.3. Методологічний вступ

Акцент був зроблений на дослідження, де вивчається ефективність вакцинації БЦЖ для осіб, які контактують з хворими на активний ТБ, порівняно з невакцинованими контактними особами з цієї самої групи. Було виявлено одне когортне дослідження і п'ять неаналітичних досліджень. В усіх дослідженнях розглядалася вакцинація БЦЖ контактних осіб до їхнього контакту із хворим.

В одному перспективному когортному дослідженні, проведеному у Південній Кореї{302} протягом приблизно двох з половиною років, повідомлено про захисну ефективність вакцинації БЦЖ щодо захворювання на ТБ у дітях, які контактують з хворими. У чотирьох дослідженнях{278},{303},{304},{305} повідомлені результати відстеження контактів, які включали стратифікацію контактів за статусом вакцинації БЦЖ. Статус вакцинації БЦЖ був не головною змінною, використаною для розбивки на групи або для стратифікації аналізу результатів, і через цю причину дані дослідження були класифіковані як неаналітичні. Одне дослідження було проведено у Великобританії (Англії, Уельсі та Шотландії), а два – у Шотландії. Четверте дослідження, проведене у Бразилії, стосувалося осіб, які контактують із хворими та яким поставлено діагноз «МР ТБ». Хоча на результати цього дослідження міг вплинути ефект широти, це дослідження було включено, тому що воно стосувалося вакцинації БЦЖ контактних осіб, для яких існує ризик захворювання на МР ТБ. У трьох дослідженнях, проведених у Великобританії, питання МР ТБ не вивчалося.

П'яте неаналітичне дослідження було виключено через методологічні обмеження, які зазначені у Додатку I.

11.6.4. Доказові твердження

Доказова база щодо ефективності вакцинації БЦЖ для профілактики захворювання на ТБ була знайдена для:

- осіб, які контактують із хворими;
- осіб, які контактують із хворими, яким поставлено діагноз «МР ТБ»;
- контактних осіб, які належать до різних етнічних груп. Доказова база представлена у табл. 40.

Табл. 40. Зведена доказова база: вакцинація БЦЖ осіб, які контактують з хворими на туберкульоз

Група населення	Результати (N (%)): випадки ТБ серед вакцинованих та невакцинованих	Зв'язок / статистична значущість	Позначення і рівень NICE
Особи, які контактують із хворими	Діти, які контактують, віком 0-5 років: захисний ефект 0,70; 46/806 (5,7) проти 80/417 (19,2) з оцінкою шість або вище, що показує наявність ТБ	Не повідомляється	{302} 2+
	Стратифікація за віком: захисний ефект 0,74	Сумарний ВР 0,26 (ДІ 95% 0,62-0,82)	{302} 2+
	Близькі контакти: 14/1081 (1,3) проти 149/3587 (4,2)	Не повідомляється	{278} 3+
	Контакти: 16/1821 (0,88) проти 62/3595 (1,72)	Не повідомляється	{303},{304} 3+
	Контакти з новим випадком ТБ (лікування активного захворювання плюс особи, які лікуються від ЛТІ): захисний ефект 0,62; (1,15) проти (3,06)	p<0,001	{303},{304} 3+
	Контакти: 14/1605 (0,87) проти 34/1761 (1.93)	Не повідомляється	{303},{304} 3+
	Контактні особи, які проходили ХТ/лікування від ЛТІ або від ТБ захворювання/ інфекції: захисний ефект0,59; 23/1605 (1,4) проти 60/1761 (3,4)	Не повідомляється	{303},{304} 3+

Особи, які контактують із хворими, яким поставлено діагноз «МР ТБ»	Захисний ефект 0,69 (за винятком трьох випадків контактного ТБ з лікарсько-чутливими ізолятами); 8/153 (5) проти 9/65 (14)	ВР 0.35 (95% ДІ 0.13 - 0.99, p< 0.05)	{305} 3+
	Захворювання та ТБ виявляється набагато частіше у невакцинованих осіб, які контактують з хворими на МР ТБ	ВР 3.1 (95% ДІ 1.2 - 8.1)	{305} 3+
Контактні особи, які належать до різних етнічних груп	Азіатські контакти: 7/425 (1,6) проти 57/1479 (3,9)	Не повідомляється	{278} 3+
	Неазіатські (переважно білі) контакти: 7/656 (1,1) проти 92/2108 (4,4)	Не повідомляється	{278} 3+
	Азіатські контакти: 0/86 проти 5/228 (2,19)	Не повідомляється	{303},{304} 3+
	Неазіатські (переважно білі) контакти: 16/1735 (0,92) проти 57/3367 (1,69)	Не повідомляється	{303},{304} 3+
	Захворюваність на ТБ серед чорношкірих африканців порівняно з білими контактами: 2,2 проти 0,4 на 1000 людино-років	p<0.001[29]	{305} 3+

11.6.5. Від доказів до рекомендацій

Оцінена доказова база демонструє певну захисну ефективність вакцинації БЦЖ, проведеної до контакту з хворим на ТБ, але у жодному з цих досліджень не розглядалася ефективність вакцинації, проведеної туберкулін-негативним особам після контакту з джерелом ТБ. У той же час ці особи можуть мати підвищений ризик вторинного ТБ, якщо їх не вакцинувати. Що стосується новоприбулих, то потенційна користь вакцинації БЦЖ зменшується з віком, і немає жодних причин змінювати верхню вікову межу (35 років), яка зараз широко застосовується.

РЕКОМЕНДАЦІЯ

Р98 Вакцинацію БЦЖ слід пропонувати особам з негативною пробою Манту, які контактують з хворим на ТБ органів дихання (докладно про відстеження контактів див. у розділі 12.2), якщо вони раніше не вакцинувалися (тобто не мають відповідного документа чи характерного рубця) і:

- мають вік 35 років або менше;
- мають вік 36 років або більше та є медичними або лабораторними працівниками, які контактують з пацієнтами чи клінічними матеріалами (див. розділ 11.5).

Перехресне посилання:

Докладно про відстеження контактів див. у розділах 12.2-12.6.

11.7. Інші групи

МОЗ наразі рекомендує проводити вакцинацію БЦЖ цілому ряду інших категорій осіб, для яких може існувати ризик ТБ.{21} У цій настанові увага зосереджена на групах, зазначених вище, але для повноти в цьому розділі розглянуті інші групи ризику, для яких вакцинація БЦЖ є корисною. Для ветеринарних хірургів, працівників боєнь та інших осіб, які працюють з тваринами, існує цілий ряд можливих джерел інфекції, але стандартної процедури професійного медичного огляду немає. Огляд на робочому місці можуть забезпечувати приватні фірми в тій чи іншій галузі, тому ця задача виходить за межі компетенції NICE. Проте, діє ряд нормативних актів:

- Положення про звітування про травми, захворювання і небезпечні випадки 1995 р., згідно з яким роботодавці повинні інформувати Комітет з питань охорони здоров'я та безпеки;
- Положення про управління безпекою та гігієною праці 1999 р., яке вимагає наявності загальних стандартів оцінки ризиків;
- Положення про контроль за речовинами, небезпечними для здоров'я, 2002 р., яке вимагає

[29] Регресійний тест Кокса показує, що етнічне походження вже не пов'язано з захворюваністю на ТБ

від роботодавців оцінювати ризик інфікування та запобігати контактам або контролювати їх.

11.7.1. РЕКОМЕНДАЦІЯ

Р99 Вакцинацію БЦЖ слід пропонувати раніше не вакцинованим особам з негативною пробою Манту віком 35 років і менше з наступних груп, які піддаються підвищеному ризику дії ТБ, згідно з «Зелена книга» {21} D(GPP)

- ветеринарам та іншим працівникам, таким як робітники боєнь, які контактують з видами тварин, відомими як чутливі до ТБ, наприклад, з мавпами;
- персоналу місць позбавлення волі, який безпосередньо працює з ув'язненими;
- персоналу будинків для осіб похилого віку;
- персоналу гуртожитків для бездомних і місць утримання біженців та шукачів притулку;
- осіб, які мають намір жити або працювати з місцевим населенням у країні з високою захворюваністю на ТБ протягом більш ніж 1 місяця.[30]

Рекомендації щодо медичних працівників наведені у розділі 11.5.

***Коментар робочої групи**: В Україні щеплення новонароджених проводиться при народженні. Протипоказання враховують світову практику. За даними досліджень останніх років перинатальний контакт щодо ВІЛ-інфекції є протипоказанням для щеплення БЦЖ (Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for DCG vaccination in HIV-infected infants, 2008).*

Найбільш доцільна тактика в країні – це максимально швидке обстеження (ПЦР), з метою зняття ВІЛ-статусу та подальшого щеплення туберкуліно-негативних дітей.

*Ревакцинація в 7 років збережена з урахуванням епідемічної ситуації та тривалості протитуберкульозного імунітету (**Наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595) Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів**).*

[30] Зайдіть на сайт **www.hpa.org.uk** і здійсніть пошук за словами 'WHO country data TB'

12. Активне виявляння захворювання

12.1. Огляд

12.1.1. Клінічний вступ

Активне виявляння захворювання – це систематичний пошук випадків активного ТБ та латентної інфекції у групах, які зазнають – або вважаються такими, що зазнають – підвищеного ризику ТБ, замість того, щоб очікувати, поки у цих осіб розвинуться симптоми активного захворювання і вони самі не звернуться по медичну допомогу (пасивне виявляння захворювання). Активне виявляння захворювання ґрунтується на знанні загальної епідеміології ТБ у країні та підгрупах населення. Зараз захворюваність на активний ТБ в Англії та Уельсі становить 12,9 випадку на100 тис. населення на рік, при цьому в окремих етнічних групах цей показник становить 4 на 100 тис. (білі), 104 на 100 тис. (індійці), 145 на 100 тис. (пакистанці) та 211 на 100 тис. (чорношкірі африканці).{140} Даних про рівні захворюваності на латентний ТБ серед населення в цілому немає. Якщо активне виявляння захворювання спрямоване на відповідні групи або підгрупи, то воно повинне давати результат, істотно перевищуючий показник, який був би отриманий шляхом випадкового скринінгу. У Плані дій щодо ТБ Головного медичного спеціаліста{2} покращення виявляння захворювання визначено як один з основних напрямів діяльності щодо покращення лікування ТБ в Англії та Уельсі та зупинення тенденції зростання захворюваності.

12.1.2. Існуюча практика

Огляд існуючих служб включав надання послуг і організацію активного виявляння захворювання у частині відстеження контактів (розділи 12.2 і 12.3), скринінгу новоприбулих (розділ 11.7) і скринінгу інших груп ризику.

Поза межами Лондона у 25% надавачів послуг проводився певний скринінг груп високого ризику, тоді як у Лондоні такий скринінг проводили 39%. Приклади групи високого ризику – наркомани, бездомні та алкоголіки.

12.2. Відстеження контактів: передача від людини до людини

12.2.1. Клінічний вступ

Відстеження і вивчення контактів традиційно проводиться для пошуку супутніх випадків захворювання, виявлення осіб, які заражені, але не мають свідчення захворювання (латентна інфекція), та визначення осіб, які не заражені й для яких вакцинація БЦЖ може бути доречною. Там, де інфікування трапилося недавно (наприклад, при клінічному захворюванні у дітей), відстеження контактів проводиться для пошуку джерела зараження та всіх співпервинних випадків. Питання вакцинації БЦЖ розглядається у главі 10 цієї настанови.

П’ять досліджень контактів в Англії та Уельсі,{306–310} згідно з якими на початку 1990-х років було виявлено 22971 контакт, показали, що до 10% нових випадків ТБ діагностуються саме шляхом відстеження контактів, що захворювання виникає приблизно у 1% контактуючих осіб і що захворювання зазвичай встановлюється при першому відвіданні у невакцинованих осіб, контактуючих з хворими з позитивним мазком мокротиння. Три менш масштабні дослідження, проведені наприкінці 1990-х років в Англії та Уельсі,{311–313} та обмежені переважно близькими контактами, показали, що середня кількість вивчених контактів становить 6,5 на 1 випадок, та підтвердили, що показник вторинних випадків становить 1% (1000/100 тис.).

ТБЛ з негативним мазком значно менш заразний, ніж з позитивним мазком, певна передача все ж має місце. Дослідження, проведені у Сан-Франциско{314} та Західній Канаді{315} з використанням ДНК-дактилоскопії, оцінили цей ризик передачі (як частку ризику передачі ТБ з позитивним мазком) відповідно цифрами 0,22 та 0,18-0,35, що близько до оцінок (0,28), отриманих «традиційними» методами.{316} Дослідження на основі ДНК-дактилоскопії також можуть виявити кластери, які не визначені «традиційним» відстеженням контактів та в деяких випадках вважаються недавно зв’язаними.{314},{315}

12.2.2. Існуюча практика

Огляд існуючих служб виявив, що поза межами Лондона у 70% надавачів послуг є клініки відстеження контактів, а 16% відвідують пацієнтів удома. У Лондоні клініка відстеження контактів є у 91% надавачів послуг, а вдома пацієнтів не відвідують, крім як у виняткових випадках.

Оцінку обсягу існуючої практики відстеження контактів можна здійснити шляхом порівняння кількості зареєстрованих випадків з кількістю перевірених контактів. На наведеному нижче графіку, де кожна точка відповідає надавачеві послуг, а клініки, які проводять тільки відстеження, вилучені, видно, що існує значна варіація у кількості відстежених контактів на 1 випадок. (Ідеальній узгодженості, яка є необґрунтованим очікуванням, відповідала б пряма лінія.)

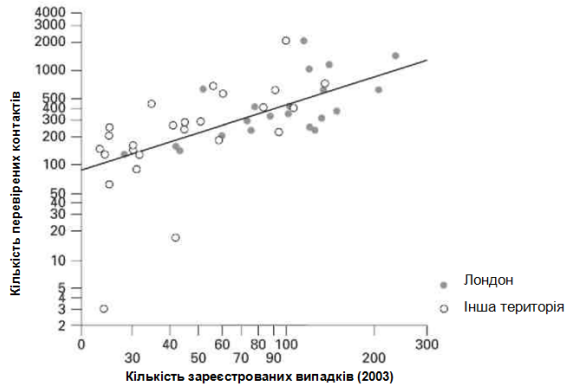


Рис. 9. Кореляція перевірених контактів із зареєстрованими випадками (логарифмічна шкала)

Аналогічне порівняння було проведено між кількістю відстежених контактів і кількістю випадків лікування ЛТІ (див. розділ 10.1).

12.2.3. Методологічний вступ

Були сформульовані два клінічні запитання для пошуку в доказовій базі на цю тему. Результати пошуків та критичні оцінки викладені нижче по черзі.

Чи є процедури відстеження контактів ефективними у виявленні випадків захворювання на ТБ або зараження ТБ (за винятком контактів з худобою з ТБ)?

Систематичних оглядів або рандомізованих контрольованих досліджень, які б відповідали критеріям включення до цього запитання, знайдено не було.

Пошук у літературі виявив 10 досліджень, проведених в Англії та Уельсі, в яких були наведені епідеміологічні описи конкретних заходів з відстеження контактів. Ці дослідження не включали порівняльних даних про кількість випадків захворювання, виявлених в інших заходах з відстеження контактів або виявляння захворювання в аналогічних групах населення і умовах, тому в оцінюванні вони не враховувалися. Без порівняльних даних ці дослідження не могли оцінити результативність конкретного методу відстеження контактів. Тим не менш, ці дослідження сприяють епідеміологічному огляду відстеження контактів в Англії та Уельсі, і основні результати цих досліджень зведені у табл. 41, що дозволяє отримати місцеву базову інформацію щодо цього аспекту активного виявляння захворювання.

Табл. 41. Описові дослідження відстеження контактів, проведені в Англії та Уельсі

Назва	Опис	Результати

Ruddy MC, Davies AP, Yates MD, Yates S *et al*. Outbreak of isoniazid resistant tuberculosis in north London. *Thorax* 2004;59(4):279–285.	Тип дослідження: описове. Популяція: відстеження контактів у спалаху ТБ, резистентного до ізоніазіду, в Північному Лондоні, у т.ч. в тюрмах. Період дослідження: ретроспективний аналіз за 1995-2001 рр.	• До цього часу мінімум 440 поіменованих близьких контактів пацієнтів з підтвердженим або ймовірним ТБ. • Скринінг 269 близьких контактів дав 13 підтверджених або ймовірних випадків ТБ, 13 клінічних випадків і 3 зв'язані випадки. • Це становить рівень передачі 11% між близькими контактами, перевіреними до цього часу. • 27 заражених контактуючих осіб поміщені на лікування від ЛТІ.
Corless JA, Stockton PA, Davies PD. Mycobacterial culture results of smear-positive patients with suspected pulmonary tuberculosis in Liverpool. *European Respiratory Journal* 2000;16:976–979.	Тип дослідження: описове. Популяція: відстеження контактів щодо підозри на ТБЛ у двох лікарнях Ліверпуля. Період дослідження: ретроспективний аналіз за 1996-1999 рр.	• Усього було виявлено 937 контактуючих осіб 57 пацієнтів з вирощеною *M. tuberculosis.* • У жодної контактуючої особи, охопленої дослідженням, не розвинувся ТБ у період нагляду.
Ansari S, Thomas S, Campbell IA, Furness L, Evans MR. Refined tuberculosis contact tracing in a low incidence area. *Respiratory Medicine* 1998;92(9):1127–1131.	Тип дослідження: описове. Популяція: пацієнти з ТБ та їхні контакти у Південному Гламоргані. Період дослідження: ретроспективний аналіз за 1992-1994 рр.	• Усього було виявлено 726 контактуючих осіб 103 пацієнтів, при цьому 707 контактів пройшли повний скринінг. • Захворювання на ТБ було встановлено у 7 (1%) близьких контактів; усі вони були виявлені при первинному скринінгу (один контакт випадку з позитивним мазком; п'ять контактів двох іноземних випадків з невідомим результатом мікроскопії мазка; один контакт дитини з невідомим результатом мікроскопії мазка). • Захворювання на ТБ було пізніше виявлено ще у п'яти контактуючих осіб, які пройшли первинний скринінг і були визнані здоровими (у двох випадках протокол не був дотриманий, а у трьох випадках розвинувся ПЗТБ.
Irish C, Jolly E, Baker T. Contact tracing smear positive and non-pulmonary tuberculosis in a high incidence area. *Thorax* 1997;52:A34.	Тип дослідження: описове епідеміологічне дослідження. Популяція: особи, контактуючі з хворими на ПЗТБ, ТБ з позитивним мазком і ТБ з негативним мазком у районі Тауер-Хамлетс. Період дослідження: 1995 рік.	• Один з 158 (0,5%) контактів хворих на ТБ з позитивним мазком, чотири з 196 (2%) контактів хворих на ТБ з негативним мазком і 0 з 57 контактів хворих на ПЗТБ лікувалися від ТБ. • 22 з 158 (14%) контактів хворих на ТБ з позитивним мазком, 21 з 196 (11%) контактів хворих на ТБ з негативним мазком і 5 з 57 (9%) контактів хворих на ПЗТБ лікувалися від ЛТІ. • Відмінності у частках контактів хворих на ТБ з позитивним мазком, ТБ з негативним мазком і хворих на ПЗТБ, які потребували одного чи кількох повторних рентгенографічних досліджень, подальшого клінічного спостереження, лікування ЛТІ або повного лікування ТБ, були незначними.
Stoddart H, Noah N. Usefulness of screening large numbers of contacts for tuberculosis: questionnaire-based review. *British Medical* Journal 1997;315:651.	Тип дослідження: перехресне обстеження. Популяція: 155 округів Англії та Уельсу, де у попередні три роки було обстежено більше 100 контактуючих осіб як захід реагування на конкретні випадки. Період дослідження: квітень 1994 р.	• 44 випадки захворювання на ТБ були виявлені у 18 з 56 розслідуваннях, що дало рівень виявлення 0,375%. • Ще 106 (0,9%) контактів пройшли лікування від ЛТІ. • Розвиток ТБ у 39 розслідуваннях з наявними деталями істотно корелював з часткою контактуючих осіб, в яких були позитивні результати туберкулінового шкірного тесту (P=0,008).
Harding MJ, Pilkington P, Thomas J. Tuberculosis epidemiology in Croydon. Public Health 1995;109:251–7.	Тип дослідження: описове. Популяція: відстеження контактів у відповідь на випадки ТБ у Кройдоні. Період дослідження: ретроспективний аналіз за 1988-1991 рр.	• Усього було виявлено 522 близькі контакти 172 випадків. • Серед цих контактів було виявлено три випадки ТБ (0,6%). • 48 контактів (9,2%) мали або позитивний результат проби Гіффа, або ознаки минулої первинної інфекції на рентгенограмі грудної клітки. • 19,6% контактів пацієнтів з захворюванням з позитивним мазком були «позитивними» проти 9,8% контактів пацієнтів з ПЗТБ (P=0,0002).

Hardinge FM, Black M, Chamberlain P. TB contact tracing in South Buckinghamshire from 1994 to mid 1998. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:A303.	Тип дослідження: описове. Популяція: усі хворі на ТБ та їхні контакти у Південному Букінгемширі. Період дослідження: ретроспективний аналіз за період з 1994 р. до середини 1998 р.	• Було виявлено 369 контактів 72 випадків. • Серед контактів було виявлено 8 хворих на ТБ, ще 4 – при первинному скринінгу (1%); усі вони близько контактували з випадками з ТБЛ з позитивним мазком. • 3 контактуючі особи пройшли лікування від ЛТІ (0,8%), а 143 (38%) - вакцинацію БЦЖ.
Ormerod LP. Results of tuberculosis contact tracing: Blackburn 1982– 90. Respiratory Medicine. 1993;87:127– 131.	Тип дослідження: описове. Популяція: відстеження контактів у Блекберні методами, «практично ідентичними» процедурам, рекомендованим у 1983 р. JTC. Період дослідження: ретроспективний аналіз за 1982-1990 рр.	• Було виявлено 7017 близьких контактів 649 випадків. • Було виявлено 50 випадків ТБ (0,7% усіх контактів): 13 – у білій етнічній групі, 37 – в азіатській. • 38% хворих на ТБ в індійській етнічній групі контактували з хворими на ТБЛ з позитивним мазком, а 46% - з хворими на інші форми захворювання легень. • Усі особи, хворі на ТБ, відносилися до білої етнічної групи контактів випадків з захворюванням легень з позитивним мазком..
Kumar S, Innes JA, Skinner C. Yield from tuberculosis contact tracing in Birmingham. Thorax 1992;47:875.	Тип дослідження: описове. Популяція: результати відстеження контактів зареєстрованих хворих на ТБ у бірмінгемській клініці грудної хірургії за процедурою, яка «в основному відповідає» настанові BTS 1990 р. Період дослідження: ретроспективний аналіз за 1987-1989 рр.–1989.	• Було виявлено 7960 контактів 788 випадків. • Серед контактів було виявлено 75 нових випадків ТБ (1% усіх контактів): 46 – з індійської субконтинентальної групи, 15 – з білої, 14 – з чорношкірої карибської. • 254 контактуючі особи пройшли лікування від ЛТІ (3% всіх контактів). • Усі контакти з ТБ контактували з випадками з ТБЛ з позитивним мазком, крім шести (8%) індійців, які контактували з випадками з ПЗТБ.
Hussain SF, Watura R, Cashman B, Campbell IA, Evans MR. Audit of a tuberculosis contact tracing clinic. *BMJ*. 1992;304:1213–15.	Тип дослідження: описове. Популяція: відстеження контактів хворих на ТБ у Південному Гламоргані. Усі пацієнти з діагнозом «активний ТБ», які зазначені у документації з відстеження контактів і лабораторних даних референс-підрозділу з мікобактеріології Санітарно-гігієнічної лабораторної служби (PHLS) за цей період, були включені в дослідження, як і всі зареєстровані контакти цих пацієнтів. Період дослідження: ретроспективний аналіз за 1987– 89 рр.	• Було виявлено 611 контактів 101 пацієнта. • Активний ТБ був діагностований у п’яти контактів (двох з індійського субконтиненту, трьох – іншого походження); діагноз був поставлений при первинному скринінгу. Усі ці особи близько контактували з хворими, й жодна з них не була вакцинована. • Чотири контактуючі особи, які пройшли лікування від ЛТІ, також близько контактували з хворими на ТБЛ з позитивним мазком і не були вакциновані.
Teale C, Cundall DB, Pearson SB. Time of development of tuberculosis in contacts. *Respiratory Medicine* 1991;85:475–7.	Тип дослідження: описове. Популяція: процедури відстеження контактів у клініці грудної хірургії м. Лідс. Період дослідження: ретроспективний аналіз за 1983– 1987 рр.	• Було виявлено 6602 контакти 555 зареєстрованих випадків. • 42 (8%) контакти мали ТБ (10 випадків з позитивним мазком або культурою, 5 осіб азіатського походження, 5 осіб – не членів сім’ї; 4 випадки були діагностовано більш ніж за рік після першого звернення до лікаря). • 35 (6%) раніше не імунізованих дітей, які контактували з хворими, та мали показник проби Гіффа 2 або вище, пройшли лікування від ЛТІ.

З 17 оцінених досліджень 11 були виключені через методологічні обмеження, які наведені у Додатку I. Шість неаналітичних досліджень були включені як доказова база у двох основних сферах:

- небездомна та бездомна групи;
- відстеження контактів і ДНК-дактилоскопічний аналіз.

Чи є процедури відстеження контактів, за якими виявляються не тільки близькі, а й випадкові контакти, ефективними у виявленні випадків захворювання на ТБ або зараження ТБ?

Були включені дослідження, в яких порівняються кількість випадків ЛТІ та/або активного захворювання на ТБ, виявлених під час відстеження контактів у групах близьких та

випадкових контактів. Систематичних оглядів, РКД, когортних досліджень або досліджень «випадок-контроль», які б відповідали критеріям включення до цього запитання, знайдено не було.

Було визначено сім досліджень щодо відстеження близьких і випадкових контактів, але шість із них {316–321} були виключені через методологічні обмеження, зазначені у Додатку І. Одне перспективне неаналітичне дослідження{322} було включено як доказова база рівня 3 з даного питання.

12.2.4. Доказові твердження

Порівняння відстеження контактів у небездомній та бездомній групах

У дослідженні, проведеному в США,{323} встановлено, що відстеження контактів виявило значно більше контактуючих осіб у небездомних, ніж у бездомних хворих на ТБ. Доказова база наведена у табл. 42.

Табл. 42. Зведена доказова база: відстеження контактів у небездомній та бездомній групах

Показник	Результати для бездомних і небездомних хворих на ТБ	Статистична значущість	Рівень NICE
Середня кількість виявлених контактів	2,7 *проти* 4,8	p<0,001	3+
Виявлено 4 та більше контактів	40 (26) *проти.* 1419 (50)	p<0,0001	3+
Контактів не виявлено (%)	70 (46) *проти* 304 (11)	p<0,0001	3+

Відстеження контактів і ДНК-дактилоскопічний аналіз

У п’яти неаналітичних дослідженнях порівнювалися результати ДНК-дактилоскопічного аналізу зв’язків щодо передачі між хворими на ТБ та кількість епідеміологічних зв’язків, установлених шляхом відстеження контактів для цієї самої групи хворих. Контрольної групи в цих дослідженнях не було. Фактори, які враховувалися, зазначені нижче.

- ДНК-дактилоскопічний аналіз можна проводити тільки у випадках *M. tuberculosis* з позитивною культурою. Відстеження контактів охоплює хворих з позитивною та негативною культурою й дозволяє виявити випадки латентної інфекції. Отже, відстеження контактів включає ширшу популяцію контактуючих осіб з групи ризику, ніж ДНК-дактилоскопія, тому ці процедури не є еквівалентними для порівняння.

- Використання ізолятів *M. tuberculosis* означає, що молекулярне типування зазвичай відбувається через певний час після початку відстеження контактів і не може доповнювати в реальному часі епідеміологічні зв’язки, встановлені при відстеженні контактів.

- Жодне з цих досліджень не проводилося у Великобританії.

- Відстеження контактів, як правило, погано висвітлюється та різниться залежно від умов конкретного дослідження.

У чотирьох дослідженнях{324-327} було встановлено, що при відстеженні контактів і проведенні ДНК-дактилоскопії в одній групі контактів відстеження контактів виявило менше зв’язків щодо передачі між виявленими випадками активного ТБ, ніж ДНК-дактилоскопічний аналіз. Доказова база з цих досліджень представлена нижче у табл. 43.

Табл. 43. Зведена доказова база: ДНК-дактилоскопія

Результати: ДНК-дактилоскопічний аналіз	Результати: відстеження контактів	Позначення і рівень NICE
155 згрупованих випадків ТБ	Виявлені зв’язки у 37/155 (24%) згрупованих випадках; відсутність зв’язків, які можна виявити, у 10/155 (6%) згрупованих випадках; зв’язки, які неможливо виявити (відстеженням контактів) у 106/155 (68%) згрупованих випадках.	{324} 3+

4 групи випадків ТБ з визначеними зв'язками щодо передачі	Виявлені зв'язки у 3/4 (75%) групах.	{325} 3+
84 випадки ТБ у 26 групах	Виявлені зв'язки у 20/84 (24%) зв'язаних випадках ТБ.	{326} 3+
96 випадків ТБ у 8 групах	Два випадки ТБ, виявлені у незазначеній кількості осіб в цій самій групі, що і «контакти».	{327} 3+

В одному дослідженні{328} було встановлено, що ДНК-дактилоскопічний аналіз виявив помилкові зв'язки щодо передачі, встановлені відстеженням контактів як існуючі між хворими на ТБ.

8 з 13 епідеміологічних зв'язків щодо передачі (61,5%), виявлених шляхом відстеження контактів, були перевірені за допомогою ДНК-дактилоскопії, але в інших 5 (38,5%) випадках, зв'язаних відстеженням контактів, інфекція не була набута з гаданого джерела. (**3+**)

Близькі контакти порівняно з випадковими у виявленні латентної туберкульозної інфекції

В одному дослідженні{322} було встановлено, що показник випадків як ЛТІ, так і активного ТБ значно вищий для близьких, ніж для випадкових контактів 302 випадків, діагностованих в окремих нелікарняних умовах. Доказова база зведена у табл. 44.

Табл. 44. Зведена доказова база: відстеження близьких і випадкових контактів

Показник	Близькі контакти, N (%)	Випадкові контакти, N (%)	Зв'язок/статистична значущість (СШ)	Рівень NICE
ЛТІ	488 (55,9)	94 (26,4)	СШ 3,54 (ДІ 95% 2,68-4,69 p<0,00001)	3+
Активне захворювання на ТБ	40 (4,6)	2 (0,6)	СШ 8,51 (ДІ 95% 2,18-73 p<0,001)	3+

12.2.5. Від доказів до рекомендацій

Загальні питання

Процедури відстеження контактів слід проводити на засадах орієнтації на пацієнта. ГРН вважає, що важливо ретельно враховувати спосіб життя індекс/джерела випадку інфекції, тому що це може виявити інші місця близького контактування, ніж дім або робота, наприклад, притулки для бездомних, кінотеатри, бари, клуби, тюрми або літальні апарати.{329}

Відстеження контактів зазвичай проводиться за принципом «кидання каменю у ставок»,{330} і саме з урахуванням цього сформульовані викладені нижче рекомендації. У першу чергу виявляють і оцінюють найближчі контакти (з найбільшою дією, зазвичай контакти у сім'ї). Якщо встановлено ТБ, достатній для виникнення клінічної підозри на подальше інфікування, то відстежується наступний рівень контактів і так далі. Це допомагає обмежити зусилля, що докладаються для проведення цієї роботи.

Визначення близьких контактів

Описові британські дослідження, розглянуті ГРН, не дають чіткого визначення терміну «близькі контакти», тому важко дати вказівки щодо того, кого саме слід відстежувати.

Було б корисно надати медсестрам-спеціалісткам з ТБ об'єктивне визначення близьких контактів, але немає достатньої доказової бази для вироблення рекомендації щодо таких факторів, як час, проведений в одній кімнаті без вентиляції до того моменту, коли, як вважається, мав місце «близький контакт».

ДНК-дактилоскопічний аналіз

Аналіз генетичних відбитків пальців використовується для визначення груп, які не були виявлені шляхом відстеження контактів. Він може підтвердити гадані зв'язки між пацієнтами.

Тільки в одному дослідженні перевірялася результативність молекулярного типування шляхом наступного спостереження, і ГРН вирішила, що ця доказова база не є достатньою для обґрунтування клінічних рекомендацій.

При молекулярному типуванні недооцінюватимуться епідеміологічні зв'язки, важливі для відстеження контактів, тому що воно основується виключно на аналізі туберкульозних ізолятів з позитивною культурою.

Кого включати у відстеження контактів?

Хоча найвищий показник буде досягнуто щодо осіб, які контактують з хворими на ТБЛ з позитивним мазком, значний результат також забезпечується скринінгом побутових контактів навіть випадків з ТБ не органів дихання, тому що при цьому оцінюється і перевіряється місцеве населення з високим рівнем захворюваності на ТБ.

Випадки з сукупною загальною тривалістю контакту з хворим на ТБ з позивним мазком, яка перевищує вісім годин у закритому приміщенні, еквівалентному житловій кімнаті, еквівалентні побутовим контактам; у даній настанові рекомендується відстежувати такі контакти на додаток до побутових.

Інформація за принципом «поінформуй та порадь» є важливим мінімальним рівнем просвіти щодо ТБ для всіх контактуючих осіб після їхнього виявлення. Проте, для близьких контактів це не повинно випереджувати скринінг і бесіду з медичним спеціалістом (як звичайну частину відстеження контактів), ураховуючи конфіденційність пацієнтів.

12.2.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р100 Після того, як у пацієнта діагностовано активний ТБ, лікар, який поставив діагноз, повинен повідомити відповідних колег, щоб можна було невідкладно оцінити необхідність відстеження контактів. Відстеження контактів не слід відкладати до реєстрації. D(GPP)

Р101 Скринінг слід пропонувати особам, які мають побутовий контакт з будь-яким хворим на активний ТБ, незалежно від осередку інфекції. Побутові контакти визначаються як контакти з особами, які користуються однією спальнею, кухнею, ванною або вітальнею з хворим. Скринінг повинен включати: D(GPP)

• стандартне тестування на латентний ТБ для осіб віком 35 років і менше та розгляд питання про БЦЖ або лікування латентного ТБ, якщо активний ТБ виключений;

• ГІТ за 6 тижнів після проби Манту та розгляд питання про БЦЖ або лікування латентного ТБ, якщо активний ТБ виключений, для осіб, які:

- раніше не вакцинувалися, *та*
- мають побутові контакти з особою, хворою на ТБ з позитивним мазком, *та*
- мають негативну пробу Манту (<6 мм).

• рентгенографію грудної клітки (за умови відсутності протипоказань) для осіб старше 35 років, з можливим наступним дослідженням на предмет активного ТБ.

Р102 Для хворих на ТБ з позитивним мазком слід оцінити інші близькі контакти. Вони можуть включати друзів або подруг та осіб, які часто відвідують хворого удома. Іноді може вважатися, що колега по роботі мав контакт, еквівалентний побутовим контактам, і в цьому випадку його слід оцінити у такий самий спосіб. D(GPP)

Р103 Випадкові контакти хворих на ТБ, які включатимуть переважну більшість контактів на робочому місці, як правило, оцінювати не слід. С

Р104 Потребу у відстеженні випадкових контактів хворих на ТБ слід оцінювати, якщо: D(GPP)

• випадок вважається особливо заразним (про що свідчить, наприклад, передача особам, які мають з ним близькі контакти); *або*

• відомо, що особи, які мали випадковий контакт, мають особливості, котрі створюють для них особливий ризик зараження (див. розділ 10.1).

P105 Інформацію за принципом «поінформуй та порадь» слід пропонувати всім особам, які контактують з хворими на ТБ з позитивним мазком. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.

Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.

Докладно про ведення дітей віком менше 2 років, які близько контактують з особами з ТБ з позитивним мазком, див. у розділі 10.1

Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.6.

Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.

Цей алгоритм наразі переглядається і тимчасово видалений.

Рис. 10. Алгоритм тестування і лікування дітей без симптомів віком від 4 тижнів до 2 років, які контактують з хворими на ТБ з позитивним мазком мокротиння

Цей алгоритм наразі переглядається і тимчасово видалений.

Рис. 11. Алгоритм для осіб без симптомів, які мають побутові та інші близькі контакти з хворими в усіх випадках активного ТБ

12.3. Відстеження контактів: передача від худоби до людини

12.3.1. Клінічний вступ

ТБ у худоби, як показують посмертні дослідження та туберкулінові реактори, набув більшого поширення в Англії та Уельсі в останні 20 років. Найвищі рівні захворюваності у худоби спостерігаються на південному заході Англії, районах Уельсу та графстві Уест-Мідлендс. ТБ худоби майже повністю спричиняється бактерією *M. bovis*, яку можна відрізнити від *M. tuberculosis* у лабораторії після проведення культурального дослідження. Після зростання захворюваності на ТБ худоби було посилено нагляд за інфікуванням *M. bovis* людей. Проте, система звітності PHLS (MycobNet, див. главу 13) повідомила за період 1993-1997 рр. про наявність тільки 210 людей з ізолятами *M. bovis*, що становить приблизно 1% зареєстрованих ізолятів комплексу *M. tuberculosis* у людей.{331} Люди з ізолятами *M. Bovis* дуже сильно відрізнялися від людей з іншими ізолятами комплексу *M. tuberculosis*. З вищезгаданих 210 осіб 200 відносилися до білої етнічної групи, а три чверті мали вік 50 років і більше, що дає підставу зробити висновок про реактивацію захворювання, набутого раніше.

Для переважної більшості населення Великобританії ризик інфікування *M. bovis* незначущий завдяки пастеризації молока. Дані системи MycobNet з 1997 року{140} показують відсутність збільшення кількості ізолятів *M. bovis* у людей.

Читачам слід ураховувати рекомендації Міністерства охорони здоров'я щодо впливу ТБ худоби на здоров'я населення.{332}

12.3.2. Існуюча практика

При проведенні огляду існуючих служб конкретні запитання щодо деталей не ставилися, але деякі респонденти надали інформацію про свою роботу з ТБ худоби. Його вважали причиною значного навантаження у трьох зонах ПОЗ. Три клініки повідомили про 28 випадків інфікування *M. bovis,* щодо яких вони відстежили у середньому по шість контактів на 1 випадок. Для служб відстеження контактів у розкиданих сільських населених пунктах це мало бути неабиякою за навантаженням роботою.

12.3.3. Методологічний вступ

Систематичних оглядів, РКД, досліджень «випадок-контроль» або неаналітичних досліджень, які б відповідали критеріям включення до цього питання, знайдено не було.Одне когортне дослідження, проведене у США,{333} було виключено через методологічні обмеження, наведені у Додатку І. У двох канадських дослідженнях вивчалися контакти людей з хворими лосями, а одне британське дослідження було суто описовим, але не містило оцінку відстеження контактів як заходу втручання. Тому для даного питання доказових тверджень немає.

12.3.4. Від доказів до рекомендацій

Оскільки у національних епідеміологічних даних мало доказів щодо передачі *M. bovis* від худоби до людини або від людини до людини, а дані по Великобританії обмежені, ГРН вирішила, що проведення туберкулінових шкірних тестів і ГІТ слід обмежити раніше не вакцинованими дітьми та підлітками (віком менше 16 років), які регулярно пили непастеризоване молоко від тварин з ураженнями вимені, а лікування від ЛТІ пропонувати особам з позитивним результатам.

12.3.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р106 Людям, які контактують з тваринами, хворими на ТБ, слід надавати інформацію за принципом «поінформуй та порадь». Проведення діагностичних тестів на латентний ТБ слід розглядати тільки для дітей молодше 16 років, які не вакциновані БЦЖ та регулярно пили непастеризоване молоко від тварин з туберкульозними ураженнями вимені. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.

Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.

Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.6.

Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.

12.4. Відстеження контактів: випадки туберкульозу у повітряному транспорті

12.4.1. Клінічний вступ

Доказова база, на основі якої можна проводити оцінку ризиків передачі ТБ у повітряному транспорті, відносно мала. Обмежений простір і рециркуляція повітря, безсумнівно, викликають потенційну небезпеку. Чи є така небезпека з точки зору зараження ТБ для пасажира більшою при одноразовому польоті, ніж, скажімо, при регулярних поїздках в одному рейсовому автобусі чи поїзді, встановити неможливо.

Пасажирів повітряного транспорту набагато легше – принаймні теоретично – виявити, ніж пасажирів інших видів транспорту. Можливість виявлення і простежуваність, однак, не є синонімами, й зазвичай повітряні пасажири не здійснюють численних повторних поїздок і широко розповсюджуються після досягнення пункту призначення. Крім того, авіакомпанії (в яких знаходяться списки пасажирів) можуть неохоче поширювати інформацію про небезпеки польотів на їхніх літаках.

Отже, рекомендації щодо відстеження контактів у випадку, коли у пасажира повітряного транспорту виявлений інфекційний ТБ, мають ґрунтуватися на практичних особливостях процесу.

12.4.2. Методологічний вступ

Був здійснений пошук досліджень, спрямованих на те, щоб установити, чи були ЛТІ і активний ТБ, виявлені шляхом відстеження контактів пасажирів та екіпажу, обумовлені недавньою передачею від хворого на ТБ на борту повітряного судна. Систематичних оглядів, рандомізованих контрольованих досліджень або досліджень «випадок-контроль», які б відповідали критеріям включення, знайдено не було.

В одному когортному дослідженні, проведеному у США,{334} порівнювалися рівні виявлення ЛТІ шляхом відстеження контактів членів екіпажу, які контактували з хворим на

ТБ і раніше не піддавалися дії заразного ТБ. Були виявлені п’ять неаналітичних досліджень{335-339}, в яких вивчалося питання про те, чи були ЛТІ, виявлена в осіб, які контактували з пасажирами та екіпажем, викликана попередніми факторами ризику щодо ТБ або недавнім контактом з хворим на ТБ на борту повітряного судна. З методологічної точки зору всі шість досліджень відрізнялися за наступними показниками:

- різні географічні пункти;
- різні країни проживання контактуючих осіб;
- різна тривалість контакту;
- відмінності у попередній вакцинації БЦЖ контактуючих осіб залежно від країни проживання;
- розміри вибірки коливалися від 100 до 760.

Попередні фактори ризику щодо ЛТІ та контамінації результатів туберкулінових шкірних тестів, виявлені у досліджуваних популяціях, включали:

- високі рівні вакцинації БЦЖ;
- контакт у минулому з членами сім’ї або близькими друзями, хворими на ТБ;
- народження або проживання у країні з високою захворюваністю на ТБ;
- інтенсивні поїздки до районів з високою захворюваністю на ТБ;
- наявність старого, неактивного ТБ;
- вплив ТБ на робочому місці (за винятком екіпажів повітряних суден);
- вплив іншої мікобактеріальної інфекції.

12.4.3. Доказові твердження

Нещодавня передача латентної туберкульозної інфекції

В одному дослідженні{334} було знайдено набагато більше випадків нещодавньої передачі туберкульозної інфекції серед екіпажів повітряних суден, які мали контакт з хворим на ТБ, ніж у контрольній групі, що складалася з екіпажів, які не мали такого контакту. У двох дослідженнях{336},{337} були знайдені докази нещодавньої передачі туберкульозної інфекції при контактах з хворими на ТБ у літаках, а ще у трьох{335},{338},{339} не було виявлено переконливих доказів нещодавньої передачі при контактах з хворими на активний ТБ на борту літака. У жодному з цих досліджень не повідомлялося про симптоми активного ТБ в контактуючих осіб. Доказова база представлена нижче у табл. 45 і 46.

Табл. 45. Екіпажі повітряних суден, які контактували та не контактували з джерелом туберкульозу

N (%) – експериментальна група, позитивна проба Манту	N (%) – контрольна група, позитивна проба Манту	Зв'язок / статистична значущість	Позначення і рівень NICE
Травень-липень 1993 р.: 10/169; 5,9	**Травень-липень 1993 р.:** 13/247; 5,3	Не зазначено	{334} 2++
Серпень-жовтень 1993 р.: 13/43; 30 (позитивність проби Манту: індурація ≥5 мм)	**Серпень-жовтень 1993 р.:** 13/247; 5.3 (позитивність проби Манту: індурація ≥5 мм)	ВР 5,74 (ДІ 95% 2,86-11,54, p<0,01)	
11/43; 25,6 (позитивність проби Манту: індурація 10 мм)	4/247; 1,6 (позитивність проби Манту: індурація 10 мм)	ВР 15,8 (ДІ 95% 5,27-47,34, p<0,01)	

Табл. 46. Контакти на борту повітряних суден з джерелами латентної туберкульозної інфекції через попередні фактори ризику проти передачі на борту повітряного судна

N (%) – контакти з позитивною пробою Манту з попередніми факторами ризику ТБ	N (%) – контакти з позитивною пробою Манту через передачу на борту повітряного судна	Позначення і рівень NICE
6/9 (66,6)	3/9 (33,3). Рівень перетворення на ЛТІ, пов'язаний з контактами під час польоту, становив 1,3% (3/225 контактів)	{336} 3+
14/20 (70%)	6/20 (30). Рівень перетворення на ЛТІ, пов'язаний з контактами під час польоту, становив 0,8% (6/760 контактів)	{337} 3+
24/24 (100%)	0	{335} 3+
32/34 (94%)	2/34 (5,8) Неможливо визначити, чи був позитивний результат проби Манту у двох осіб, народжених у США, обумовлений передачею на борту літака, тому що позитивну пробу Манту мають приблизно 4-6% населення США.	{338} 3+
5/5 (100%)	0	{339} 3+

Тривалість дії при контакті

В одному дослідженні{334} було встановлено, що тривалість дії при контакті з хворим була фактором, найсильніше зв'язаним з ЛТІ серед членів екіпажу, які контактували з хворим.

За три місяці у 49 (96%) членів екіпажу, які контактували з хворим, тривалість контакту становила мінімум 14,5 годин. Загальний час контакту з хворим за цей період був змінною, найсильніше зв'язаною з вірогідністю наявності позитивної проби Манту (p<0,001) серед усіх змінних і взаємодій. (**2++**)

Близькість розташування інфікованих контактуючих осіб щодо хворого

В одному дослідженні (N=760){337} була встановлена статистично значуща залежність між кількістю контактуючих осіб з позитивною пробою Манту, в яких раніше не було факторів ризику щодо ТБ, та близькістю розташування до хворого з МР ТБ в літаку (ВР 8,5, ДІ95%, 1,7-41,3, p=0,01). (**3+**)

У трьох дослідженнях (N=120,{338} N=100,{339} та N=225){336} не було виявлено доказів того, що контактуючі особи з позитивною пробою Манту без попередніх факторів ризику щодо ТБ сиділи в літаку ближче до хворого з ТБ, ніж контактуючі особи з позитивною пробою Манту та попередніми факторами ризику. (**3+**)

12.4.4. Від доказів до рекомендацій

Доказова база на цю тему схильна до систематичної помилки публікації, де звіти про успішне відстеження контактів з більшою вірогідністю викликають інтерес, тому результат цих процедур, скоріше за все, переоцінений.

В одному з досліджень{334} хворим був член екіпажу, і оцінювалася передача решті екіпажу. Тому це – дослідження щодо робочого місця, і воно не може безпосередньо застосовуватися до вивчення передачі інфекції від пасажира до пасажира.

Доказова база показує низький результат відстеження контактів на повітряному транспорті, але близькість розташування до хворого розглядалася як фактор ризику. Проте, визначення близькості розташування є дорогим і складним. Документація щодо розташування місць і навіть списки пасажирів доступні не завжди, і обов'язок щодо спілкування з пасажирами лежить на авіакомпанії. Аналогічні можливості передачі виникають в інших формах транспорту далекого сполучення, але плани розташування місць у таких ситуаціях, як правило, недоступні.

Інформація за принципом «поінформуй та порадь» має обмежену корисність у таких ситуаціях, де ризик інфікування вкрай низький, ані туберкульозна служба, ані авіакомпанія не знає, які пасажири чутливі до інфекції, а пасажири, які отримують таку інформацію, не матимуть зв'язку з туберкульозною службою, від якої вони можуть одержати подальші поради в індивідуальному порядку.

Тому було вирішено, що проведення відстеження контактів серед пасажирів повітряного транспорту або в аналогічних ситуаціях на транспорті не буде ефективним використанням ресурсів, якщо немає плану розташування місць або якщо відсутні виняткові обставини.

Винятковими обставинами були визначені: хворий з МР ТБ, частий кашель, переліт тривалістю понад 8 годин. Восьмигодинний поріг був визначений як доволі довільний, але він установлений на основі тієї малої доказової бази, що існує. Неможливо визначити «частий кашель» при суб'єктивній оцінці, яка може проводитися через кілька тижнів після рейсу. У всіх таких випадках доведеться користуватися клінічною оцінкою, щоб визначити, скільком пасажирам авіакомпанії слід надіслати інформацію.

Якщо хворий є членом екіпажу, то відстеження контактів серед окремих пасажирів не потрібне, тому що контакт з пасажирами має мінімальну тривалість.

12.4.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р107 Після діагностики ТБ у пасажира повітряного транспорту відстеження контактів серед інших пасажирів у плановому порядку проводити не слід.

Р108 Клініцист, який реєструє захворювання, повинен повідомити відповідного консультанта з питань боротьби з інфекційними захворюваннями, якщо: D(GPP)

- пройшло менше трьох місяців з моменту польоту, а політ тривав більше восьми годин, *та* D(GPP)
- хворий має позитивний мазок мокротиння; *та* D(GPP)
- хворий має МР ТБ; *або С*
- хворий часто кашляв протягом польоту. D(GPP)

Консультант з питань боротьби з інфекційними захворюваннями повинен надати авіакомпанії інформацію за принципом «поінформуй та порадь», яку слід розіслати пасажирам, які сиділи в тій самій частині[31] повітряного судна, що й хворий. D(GPP)

Р109 Якщо хворий на ТБ – член екіпажу повітряного судна, то відстеження контактів серед пасажирів у плановому порядку проводити не слід. D(GPP)

Р110 Якщо хворий на ТБ – член екіпажу повітряного судна, то необхідно провести відстеження контактів серед решти екіпажу за звичайними принципами огляду колег по роботі (див. розділ 12.4). В

Перехресні посилання:

Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.

Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.

Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у главі 11.

Докладно про відстеження контактів у цілому див. у розділі 12.2.

12.5. Відстеження контактів: випадки туберкульозу у школах

12.5.1. Клінічний вступ

ТБ в учнів або персоналу шкіл потребує особливої уваги через потенціал поширення інфекції, а також через тривогу, що може виникнути серед учнів, батьків, викладачів тощо. Усім їм слід провести індивідуальну оцінку ризику після бесіди з консультантом з питань боротьби з інфекційними захворюваннями.

Якщо хворий на ТБ є дорослим викладачем школи, то задача полягає у виявленні вторинних випадків у всій школі; якщо це – учень, то задача полягає не тільки у виявленні вторинних випадків, а й також у винайденні джерела інфекції, якщо воно ще не відомо.

[31] Опублікована доказова база не дозволяє сформувати точне визначення, але таке відстеження контактів на повітряному транспорті часто охоплювало тільки осіб, які сиділи у найближчих трьох рядах з кожного боку хворого

12.5.2. Методологічний вступ

Були включені дослідження, в яких робилася спроба встановити, чи є відстеження контактів ефективним для виявлення латентного і активного ТБ у школярів і викладачів, контактуючих з хворим на ТБ в шкільних умовах.

Були знайдені шість когортних досліджень і чотири неаналітичні дослідження. Жодне з когортних досліджень не було проведено у Великобританії; тут було проведено тільки одне неаналітичне дослідження. Одне когортне дослідження{11} і одне неаналітичне дослідження{340} були виключені через методологічні обмеження, які наведені у Додатку I. Незважаючи на обмежені звіти щодо базових характеристик учасників, були включені п’ять когортних досліджень{341–345} і три неаналітичні дослідження{346–348}.

12.5.3. Доказові твердження

Показники виявлення випадків латентної туберкульозної інфекції

У шести дослідженнях{341-343},{345},{347},{348} вивчалися показники виявлення ЛТІ в учнів шкіл з різними рівнями контакту з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння. Результати виявлення ЛТІ повідомлені по наступних чотирьох категоріях контактів:

• школи з випадками захворювання на ТБ порівняно з контрольними школами без зареєстрованих випадків;

• школярі, які контактують з хворим на ТБ, порівняно з школярами, які не контактують хворим;

• школярі з різними рівнями контактів з хворим на ТБ у класі;

• школярі, які безпосередньо контактують з хворим на ТБ у класі порівняно з школярами, які не контактують з хворими у класі.

Доказова база щодо ЛТІ представлена у табл. 47.

Табл. 47. Виявлення латентного туберкульозу шляхом відстеження контактів у школах

Категорія контакту	Контекст контакту школяра з хворим на ТБ	Результати: N (%) учнів з позитивною пробою Манту	Зв'язок / статистична значущість	Місце проведення дослідження	Позначення і рівень NICE
1. Школи з хворим проти контрольних шкіл	4 середні школи проти 10 середніх шкіл	277/3188 (8,7) проти 123/3321 (3,7) [32][33]	p<10"/	Італія	{343} 2+
	2 початкові школи проти 3 початкових шкіл	51/722 (7,1) проти 19/702 (2,7) [34]	Не зазначено	Канада	{344} 2+
2. Контактуючі школярі проти неконтактуючих (випадки серед школярів)	Усі нинішні учні старшої школи проти неконтактуючих нових учнів	120/333 (36) проти 39/248 (16)	ВР 2,3 (ДІ 95% 1,7-3,2, p<0,05)	США	{342} 2+
	Усі випускники старшої школи проти неконтактуючих нових учнів	35/138 (25) проти 39/248 (16)	ВР 1,6 (ДІ 95% 1,1-2,4, p<0,05)	США	{342} 2+
	Нинішні учні старшої школи американського походження проти нових учнів американського походження	27/145 (19) проти 4/132 (3)	ВР 6,1 (ДІ 95% 2,2-17,9, p<0,05)	США	{342} 2+

[32] Ін’єкційна проба позитивна

[33] Вакцинація БЦЖ була припинена в Італії, перш ніж народилася дана досліджувана когорта, тому позитивність ін’єкційної проби не можна пояснити ревакцинаційним ефектом

[34] І факт вакцинації БЦЖ, і іноземне походження були значно пов’язані з позитивним результатом проби Манту в усіх школах

	Випускники старшої школи американського походження проти неконтактуючих нових учнів американського походження	6/66 (9) проти 4/132 (3)	ВР 3,0 (ДІ 95% 0,9-10,3)	США	{342} 2+
3. Різні рівні контакту з хворими учнями у класі	Учні неповної середньої школи, які перебувають в одному та більше класах, проти учнів, які входять у клас, з якого недавно вийшов хворий	95/118 (81) проти 30/88 (34)	Не повідомлено	США	{345} 2+
	Учні неповної середньої школи, які перебувають у трьох, двох та одному класі з хворим	9/9 (100) проти 32/35 (91) проти 55/74 (74)	Не повідомлено	США	{345} 2+
	Учні старшої школи, які перебувають у більш ніж трьох, більш ніж одному (нормально вентильованому) та більш ніж одному (з нормальною або посиленою вентиляцією) класах з хворим	7/13 (54) проти 21/66 (32) проти 25/106 (24)	ВР 5,7 (ДІ 95% 3,26-10,13) проти ВР 4,2 (ДІ 95% 2,6-6,75) проти ВР 3,2 (ДІ 95% 2,0-5,18)	США	{341} 2+
4a. Учні, які контактують з хворими учнями у класі, проти учнів, які не контактують з ними	Учні старшої школи, які перебувають в одному класі з хворим, проти учнів без контакту в класі	22/110 (20) проти 54/616 (9)	ВР 2,3 (ДІ 95% 1,4-3,8)	США	{342} 2+
	Учні середньої школи, які перебувають в одному класі з хворим, проти учнів без контакту в класі	76% з позитивною ін'єкційною пробою, майже в 11 разів більше, ніж в учнів без контакту в класі	ВР 10,9 (ДІ 95% 8,7-13,4)	Італія	{343} 2+
	Учні початкової школи, які перебувають в одному класі з хворим, проти учнів без контакту в класі	Значної різниці у частках позитивної проби Манту немає	Не повідомлено	Канада	{344} 2+
4b. Учні, які контактують з хворими учителями-у класі, проти учнів, які не контактують з ними	Учні початкової школи, які перебувають в одному класі з хворим, проти учнів без контакту в класі	12/28 (43) проти 3/27 (11)	Не повідомлено	Ірландія	{342}, {343}, {347}, {348} 3+

Показники виявлення активного захворювання на туберкульоз

У трьох дослідженнях{343},{344},{347},{348} вивчалися показники виявлення активного ТБ в учнів шкіл з різними рівнями контакту з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння. Активне захворювання в учнів, які контактували з хворим, у різних дослідженнях визначалося як:

- аномальна рентгенограма грудної клітки;{342},{343},{347},{348}
- не зазначене результатом тесту або осередком захворювання {344}
- наявність/відсутність позитивного мазка мокротиння щодо КСБ або результатів рентгенографії, сумісних з кавернозним ТБЛ.{343}

Результати виявлення активного захворювання на ТБ були повідомлені по наступних двох категоріях контактів:

• школи з випадками захворювання на ТБ порівняно з контрольними школами без зареєстрованих випадків;

• школярі, які контактують з хворим на ТБ, порівняно з школярами, які не контактують з хворими.

Доказова база щодо активного захворювання на ТБ представлена у табл. 48.

Табл. 48. Зведена доказова база щодо виявлення активного туберкульоу з при відстеженні контактів у школах

Категорія контакту	Контекст контакту школяра з хворим на ТБ	Результати: N (%) учнів з ТБ	Зв'язок / статистична значущість	Місце проведення дослідження	Позначення і рівень NICE
Школи з випадками проти контрольних шкіл	4 середні школи проти 10 середніх шкіл	14/3188 (0,4) проти 1/3321 (0,03)	Не повідомлено	Італія	{343} 2+
	2 початкові школи проти 3 початкових шкіл	1/722 (0,1) проти 0/702	Не повідомлено	Канада	{344} 2+
Учні, які контактують з хворим учителем-у класі, проти учнів, які з ним не контактують	Учні початкової школи, які перебувають в одному класі з випадком, проти учнів без контакту в класі	8/28 (29) проти 0/27	Не повідомлено	Ірландія	{342},{343}, {347},{348} 3+

Загальний показник виявлення туберкульозу

В одному дослідженні, проведеному у Великобританії,{342},{343},{347},{348} повідомлено загальний показник виявлення випадків ТБ (суму виявлених випадків ЛТІ та активного ТБ) в учнів початкової школи порівняно з учнями, які не мали контакту в класі з учителем, хворим на ТБ з позитивним мазком і позитивною культурою, в якого симптоми розвинулися протягом трьох місяців до спалаху.

У 31 з 46 (67%) учнів двох класів, які контактували з хворим, було діагностовано туберкульозну інфекцію або захворювання на ТБ, тоді як серед учнів п’яти класів, які не контактували з хворим, так було 15 з 46 (33%). Про перевірку статистичної значущості не повідомляється. (**3+**)

Передача захворювання на туберкульоз від хворого школярам, які контактують з ним у школі, за результатами ДНК-дактилоскопічного аналізу

У дослідженні, проведеному в Новій Зеландії,{346} було встановлено, що випадки активного ТБ, виявлені шляхом відстеження контактів серед учнів середньої школи, були підтверджені ДНК-дактилоскопічним аналізом як викликані безпосередньою передачею від хворого у школі. (**3+**)

12.5.4. Від доказів до рекомендацій

Мають місце наступні потенційні труднощі з формуванням рекомендацій на цій доказові базі.

- Існує можливість систематичної помилки публікації в доказовій базі, де звіти про успішне відстеження контактів з більшою вірогідністю викликають інтерес, тому результат цих процедур, скоріше за все, переоцінений.

- Доказова база не враховує країну народження або етнічне походження учнів, що може бути викривляльним фактором. У школах з великою часткою учнів, прийнятих з груп населення з високим рівнем захворюваності на ТБ, латентна інфекція та активне захворювання у деяких перевірених учнів можуть помилково пояснюватися як викликані передачею від хворого.

- Багато з досліджень, проведених поза межами Великобританії, були проведені у групах, не вакцинованих БЦЖ.

- Рівні захворюваності розраховані у малих мірах і тому є неточними.

Мета відстеження контактів відрізняється по вікових групах. У малих дітей шукається джерело, тоді як у підлітків та дорослих учителів єдиною причиною цієї роботи зазвичай є (але не завжди) пошук контактів.

ГРН прагнула обмежити ресурси, які можуть бути використані на ці масштабні та переважно непродуктивні заходи, та погодилася, що спочатку необхідно перевірити дітей у тому ж класі, що й хворий. Виявити учнів, які піддаються найвищому ризику, можна за допомогою шкільних реєстрів.

Слід також пам'ятати про позашкільні, спортивні та релігійні заходи, де ступінь контакту може бути еквівалентним контактам у класі. ГРН погодилася, що заходи, які проводяться поза приміщенням, зазвичай не створюватимуть ризик передачі ТБ, якщо вони не передбачають використання закритого простору, наприклад, у кемпінгу, протягом тривалого періоду часу. Було вирішено, що такі очевидні винятки не потребують окремої рекомендації.

12.5.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р111 Після встановлення діагнозу ТБ в учня школи або викладача консультант з питань боротьби з інфекційними захворюваннями повинен бути готовий роз'яснити процедури профілактики та контролю персоналу, батькам і пресі. Рекомендації щодо ведення цих випадків та інформування громадськості надає ПОЗ. D(GPP)

Р112 Якщо в учня школи діагностовано ТБ з позитивним мазком мокротиння, то решту учнів його класу (якщо є одна класна група) або решту групи даного року навчання, яка спільно користується класними кімнатами, слід перевірити на предмет відстеження контактів. В

Р113 Якщо у вчителя діагностовано ТБ з позитивним мазком мокротиння, то учнів, які відвідували його уроки у попередні три місяці, слід перевірити на предмет відстеження контактів. С

Р114 Клініцисти, які проводять відстеження контактів у школі, повинні розглянути питання про охоплення цією роботою дітей та вчителів, які беруть участь у позакласних заходах, та невикладацького складу, виходячи з: D(GPP)

- ступеню заразності хворого;
- тривалості періоду часу, протягом якого хворий контактував з іншими;
- того, чи є контактуючі особи надзвичайно вразливими до інфекції;
- близькості контакту.

Р115 Вторинні випадки ТБ з позитивним мазком мокротиння повинні розглядатися як хворий для відстеження контактів (клас рекомендації див. вище у Р111-114).

Р116 Якщо випадок інфікування ТБ учня школи не виявлений, а дитина не належить до групи високого ризику щодо ТБ, то відстеження контактів і скринінг (шляхом вивчення симптомів або рентгенографії грудної клітки) слід розглянути для всіх відповідних працівників школи. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.

Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.

Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.6.

Докладно про відстеження контактів у цілому див. у розділі 12.2.

Якщо у дорослого, який працює в громадському дитячому закладі, діагностовано ТБ з позитивним мазком, див. розділ 12.6.

Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.

12.6. Відстеження контактів: громадські заклади догляду за дітьми

12.6.1. Клінічний вступ

Діти, особливо дошкільного віку, скоріше набувають туберкульозної інфекції та зазнають розвитку туберкульозного захворювання, ніж інші діти та дорослі, якщо вони піддаються дії інфекційного ТБ – зазвичай при контакті з дорослими. Щороку в Англії та Уельсі має місце ряд випадків, коли діти у яслах та інших закладах догляду за дітьми перевіряються на ТБ після контакту з дорослим працівником. Урядова політика і соціальні зміни означають, що кількість дітей, які відвідують заклади догляду за дітьми, дедалі зростатиме.

Тому кількість дорослих, які контактуватимуть з дітьми віком до 16 років, збільшуватиметься.

12.6.2. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, в яких вивчалося питання про те, чи існують конкретні стратегії ведення, ефективні для профілактики передачі ТБ інфекції та захворювання в дитячих закладах і для боротьби з такою передачею. Було виявлено одне когортне дослідження, в якому вивчалося це питання.

Дане дослідження, проведене у відділенні для новонароджених у США,{349}, було зосереджено на обстеженні на ТБ немовлят і медичних працівників, які мали контакт з хворим на ТБ. Відбір немовлят для різних процедур обстеження на ТБ ґрунтувався на ступеню дії при контакті з хворим на ТБ. Результати проби Манту у медичних працівників, які працювали у цьому відділенні на момент присутності хворого, порівнювалися з результатами у медичних працівників лікарні, які у даному відділенні не працювали.

12.6.3. Доказові твердження

Латентна туберкульозна інфекція у немовлят і медичних працівників з високим та низьким ступенем дії при контакті з хворим на туберкульозу

Різниці між групами з високим і низьким ступенем дії при контакті за кількістю туберкулін-позитивних реакцій виявлено не було.{349} Доказова база зведена у табл. 49.

Табл. 49. Зведена доказова база: виявлення латентного туберкульозу у громадських закладах догляду за дітьми

Група пацієнтів і ступінь дії при контакті	N (%) позитивних реакцій на пробу Манту в учасників з низьким ступенем дії при контакті з хворим	N (%) позитивних реакцій на пробу Манту в учасників з високим ступенем дії при контакті з хворим	Статистична значущість	Рівень NICE
Немовлята				
З низьким/високим ступенем дії при контакті в одному відділенні з хворим протягом 8-12/0-8 тижнів перед діагностикою	1/259 (реакція 7 мм у віці 11 тижнів, вакцинація БЦЖ у віці 3 дні)	0/139 (у т.ч. 30 віком більше 56 днів)	Не повідомлена	2+
Медичні працівники				
З низьким/високим ступенем дії, які ніколи не працювали /працювали у відділенні під час перебування там хворого	Конверсія у 14/619 (2,26)	Конверсія у 4/130 (3,08)	Немає p<0,6	2+

Показник завершення ізоніазідної профілактики серед немовлят з високим ступенем дії при контакті з хворим

132 з 139 (95%) немовлят, щодо яких мав місце високий ступінь дії при контакті з хворим на ТБ, пройшли трьохмісячний курс ізоніазідної профілактики.{349} (**2+**)

12.6.4. Від доказів до рекомендацій

Доречної доказової бази, на якій можна було б побудувати рекомендації, немає. Через відсутність інфраструктури для проведення скринінгу в таких дуже різноманітних умовах, які включають неофіційні механізми догляду за дітьми, рекомендації стосуються тільки відстеження контактів.

12.6.5. РЕКОМЕНДАЦІЯ

Р117 Якщо у дорослого, який працює у сфері догляду за дітьми (включаючи осіб, які надають догляд на неофіційних засадах), діагностовано ТБ з позитивним мазком мокротиння, то ведення здійснюється так, як при відстеженні контактів (див. розділ 12.2). D(GPP)

12.7. Відстеження контактів: пацієнти стаціонару

12.7.1. Клінічний вступ

При зростанні кількості клінічних випадків ТБ, які призводять до госпіталізації хворих, мають місце випадки, коли пацієнти з ТБ не ізолюються в лікарні належним чином, що призводить до потенційної дії на інших пацієнтів, серед яких можуть бути особи з ослабленим імунітетом. Такі ситуації, строго кажучи, не є спалахами, але вони можуть вимагати використання значних ресурсів на виявлення пацієнтів, які контактували з хворим, багато з яких зазнають мінімального ризику.

Бувають також ситуації іншого характеру: коли у медичного працівника виявлено активний ТБ, а пацієнти піддаються можливим ризикам інфікування. У такій ситуації часто присутній персонал, найнятий в іноземних країнах, який, можливо, пройшов обстеження тільки на рівні, встановленому для медичних працівників, а не на більш високому рівні, рекомендованому для новоприбулих з районів з високою захворюваністю (див. розділ 12.1).

Нарешті, мають місце справжні спалахи, коли пацієнти, зазвичай – але не виключно – ВІЛ-інфіковані, набувають активного захворювання на ТБ від інших пацієнтів лікарні, часто через невикористання належних заходів інфекційного контролю або тому, що приміщення, які вважалися приміщеннями від'ємного тиску, насправді такими не були.{232} Такі спалахи, особливо при передачі МР ТБ, можуть мати високу смертність і захворюваність, а також величезні медико-юридичні наслідки для трастів NHS.{232}

12.7.2. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, в яких вивчалося питання про те, чи є відстеження контактів ефективним для виявлення ЛТІ та активного захворювання на ТБ у пацієнтів і медичних працівників, які контактують з хворим на ТБ у лікарні.

Були виявлені одне дослідження «випадок-контроль» і чотири неаналітичні дослідження. У дослідженні «випадок-контроль», яке проводилося у США,{350} оцінювалося відстеження контактів персоналу лікарні, проведене щодо хворого пацієнта, в якого діагностували ПЗТБ. Незважаючи на обмежений обсяг даних про базові характеристики та відсутність перевірки значущості щодо результатів проби Манту в осіб, які контактували з хворим, та контрольної групи, яка не мала контакту, це дослідження було враховано. Були також враховані два неаналітичні дослідження, проведені у Великобританії{351} та США{352}.

Три неаналітичні дослідження з США{353} та Великобританії{232},{354} були виключені через методологічні обмеження, наведені у Додатку I.

12.7.3. Доказові твердження

Показники виявлення латентної туберкульозної інфекції

У двох дослідженнях{350},{352} вивчалася ЛТІ у персоналу, який зазнав різних ступенів дії при контакті з хворим на активний ТБ у лікарнях. Жодне з цих досліджень не було проведено у Великобританії.

Доказова база щодо ЛТІ представлена у табл. 50.

Табл. 50. Виявлення латентного туберкульозу при відстеженні контактів серед медичних працівників

Категорія дії при контакті	Зміст дії	Результати: медичні працівники з конверсією проби Манту, N (%)	Зв'язок / статистична значущість	Позначення і рівень NICE
Медичні працівники, які мали контакт з хворим пацієнтом з ТБЛ, порівняно з тими, що його не мали	Медсестри, які контактують з хворим після хірургічного втручання, порівняно з медсестрами та студентами, які контактували до хірургічного втручання, порівняно з не контактуючою історичною контрольною групою медсестер	12/95 (13) проти 2/1435 (0,14) проти 0/23	Не повідомлено	{350} 2+
Медичні працівники, які мали контакт, порівняно з тими, що його не мали (хворий – медичний працівник)	Медичні працівники двох відділень (А і В) порівняно з медичними працівниками відділень, де контакту не було	Відділення А 21/70 (30) проти 10/76 (13,2) у відділеннях без контакту	ВР 2,3 (ДІ 95% 1,2-4,5, p=0,02)	{352} 3+
		Відділення В 29/61 (47,5) проти 10/76 (13,2) у відділеннях без контакту	ВР 3,6 (ДІ 95% 1,9-6,8, p<0,001)	{352} 3+
		Контроль контакту з заразними хворими на ТБ (N=25): ризик конверсії проби Манту залишився високим для медичних працівників відділень А і В	Зважений ВР 3,0 (ДІ 95% 1,9-4,5, p<0,001)	{352} 3+

Показники виявлення активного захворювання на туберкульоз

У двох дослідженнях{351},{352} вивчалися показники виявлення активного ТБ у пацієнтів і персоналу лікарень, де були виявлені випадки активного ТБ. Одне з цих досліджень було проведено у Великобританії. Результати виявлення активного ТБ були повідомлені по наступних категоріях:

- персонал, який контактував з хворим на ТБ, і персонал, який з ними не контактував;
- персонал лікарні, хірургічні хворі та пацієнти з захворюваннями нирок, які контактували з хворим на ТБ.

Доказова база щодо активного захворювання на ТБ представлена у табл. 51.

Табл. 51. Виявлення активного туберкульозу при відстеженні контактів серед медичних працівників

Популяція	Контакт з хворими – медичними працівниками	Результати: медичні працівники з ТБ, N (%)	Статистична значущість	Позначення і рівень NICE
Медичні працівники, які мали контакт, порівняно з тими, які його не мали	Медичні працівники, які мали контакт, двох відділень (А і В) порівняно з медичними працівниками відділень, де контакту не було	8/51 (16) у відділеннях А і В проти 0/76 у відділеннях, де контакту не було	Не повідомлено	{352} 3+
Медичні працівники порівняно з пацієнтами з захворюваннями нирок, порівняно з хірургічними хворими	Усі групи, які мали контакт у лікарні	0/135 проти 1/220 (0.45%) проти 0/57	Не повідомлено	{351} 3+

Вид дії при контакті з хворим

В одному дослідженні{350} було встановлено, що контакт із післяопераційними ранами хворого на ТБ не органів дихання істотно пов'язаний з латентним ТБ у медсестер, в яких проба Манту раніше була негативною.

Зрошення або тампонада рани була єдиним статистично значущим фактором ризику для позитивної проби Манту (СШ 9, ДІ 95%, 1,2-67, p=0,03), при цьому у медсестер, задіяних у цій роботі ризик конверсії проби Манту вдев'ятеро перевищував аналогічний ризик у медсестер, які не займалися значним доглядом ран. (**2+**)

Тривалість дії при контакті

Медичний персонал, в якого мала місце конверсія проби Манту, та хворі загалом відпрацювали більше змін у двох відділеннях з інфекційними хворими на ТБ, ніж персонал з негативною реакцією на пробу Манту (відділення А: у середньому 80 проти 4 змін, p=0,004; відділення В: в середньому 124 проти 5 змін, p<0,001).{352} (**3+**)

12.7.4. Від доказів до рекомендацій

Широке різноманіття умов і можливостей означає, що вузько сформульовані настанови недоречні. Ефективність відстеження контактів дуже низька, тому важливо уникати зайвого скринінгу. Доказова база з Північної Америки може показувати рівні потенційної передачі, але не є доречною для ефективності моделей обслуговування у Великобританії. Міркування ГРН також були обмежені браком доказової бази, корисної для Великобританії.

Обізнаність щодо ризиків ТБ та його передачі необхідно підтримувати у медичних працівників, які працюють з пацієнтами з ослабленим імунітетом – наприклад, у хірургів, які працюють з пацієнтами, яким пересаджено органи, та онкологів. Перш ніж уживати будь-яких заходів, слід провести ретельну оцінку ризиків.

ГРН визнала необхідність обмежити роботу з відстеження контактів випадками, де існує реальний ризик передачі ТБ, і прийняла в якості ліміту тривалості контакту 8 годин.

Доказової бази на підтримку цього немає, але це рішення відповідає порогу, встановленому в інших сферах для відстеження контактів.

12.7.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р118 Після діагностування ТБ у пацієнта стаціонару слід провести оцінку ризику. Вона повинна враховувати:

- ступінь заразності хворого;
- час до ізолювання заразного пацієнта;
- те, чи є інші пацієнти надзвичайно вразливими до інфекції;
- близькість контакту.

Відстеження контактів і тестування слід проводити тільки щодо пацієнтів, для яких ризик вважається значним. D(GPP)

Р119 Пацієнтів слід вважати такими, що піддаються ризику інфікування, якщо вони провели більше восьми годин в одному боксі зі стаціонарним хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння і кашлем. Цей ризик слід документально зафіксувати у клінічній картці особи, яка контактувала з хворим, до відома його консультанта. Цій особі слід надати інформацію за принципом «поінформуй та порадь», а також необхідно поінформувати її лікаря загальної практики. D(GPP)

Р120 Якщо пацієнти контактували з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння достатньо довго для того, щоб цей контакт вважався еквівалентним побутовим контактам (згідно з результатами оцінки ризику), або якщо пацієнт, який контактував з хворим, особливо чутливий до інфекції, цих пацієнтів слід вести так само, як при побутових контактах (див. розділ 12.2). D(GPP)

P121 Якщо у стаціонарного хворого на ТБ з позитивним мазком мокротиння виявлений МР ТБ або якщо пацієнти, які з ним контактували, є ВІЛ-позитивними, то відстеження контактів слід проводити згідно з настановами Міжвідомчої робочої групи з питань ТБ.{386}D(GPP)

P122 У випадках сумніву при плануванні відстеження контактів після діагностування у стаціонарного хворого ТБ з позитивним мазком мокротиння слід запросити подальші рекомендації у регіонального або національного НРА чи осіб, які мають досвід у цій сфері. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.

Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.

Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.6.

Докладно про відстеження контактів у цілому див. у розділі 12.2.

Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.

12.8. Скринінг новоприбулих (осіб, які нещодавно прибули або повернулися до Великобританії)

12.8.1. Клінічний вступ

П’ятирічні національні реєстраційні обстеження постійно показують, що найвищі рівні захворюваності на клінічний ТБ спостерігаються у новоприбулих, особливо у перші кілька років після первинного в’їзду до країни. Ця тенденція спостерігалася з 1978/9 рр.{355} до 1998 р. включно,{26} а також у ході постійного посиленого нагляду за період з 1999 до 2002 р.;{140} 63% усіх випадків ТБ у 2001 році були зареєстровані в осіб небританського походження. З 1978/9 до 1988 р. серед хворих на ТБ з інших етнічних груп, ніж біла, переважну більшість складали вихідці з індійського субконтиненту, але починаючи з 1988 р. спостерігається значне зростання серед хворих частки чорношкірих африканців: з 1,7% у 1988 р. до 13% у 1998 р. та 21% у 2002 р.

У цих документах були визнані недоліки офіційної системи ідентифікації у порту прибуття і рекомендовано за допомогою місцевих систем та інформації розширити ідентифікацію новоприбулих. Було рекомендовано також проводити скринінг новоприбулих з країн з високим рівнем захворюваності на ТБ (ці країни визначені як такі, де рівень захворюваності становить мінімум 40 випадків на 100 тис. населення). На практиці це стосувалося всіх новоприбулих, крім тих, які прибувають з країн Європейського Союзу, Австралії, Нової Зеландії, Канади та США.{6}

Після ідентифікації відповідних новоприбулих скринінг має здійснюватися тими ж засобами, що й для осіб, які мають побутові контакти з хворими на туберкульоз. Це опитування щодо симптомів ТБ (та фактів його наявності раніше), отримання інформації про БЦЖ з підтвердженням документом або рубцем, туберкуліновий шкірний тест і рентгенографія.{6} Імунологічних ГІТ у 1990-х роках у Великобританії не було.

12.8.2. Існуюча практика

Огляд існуючих служб показав, що там, де надаються послуги щодо новоприбулих, це може робитися через спеціалізовану службу для новоприбулих – часто це інтегрована програма для новоприбулих на базі первинної медичної допомоги. Інший варіант – огляд новоприбулих у загальних туберкульозних клініках. У деяких клініках узагалі не були передбачені жодні можливості для скринінгу новоприбулих. Даний огляд не охоплював новіші механізми у центрах прискореного інструктажу новоприбулих, які організовані Міністерством внутрішніх справ.

Поза межами Лондона 44% надавачі послуг мали спеціалізовану клініку для новоприбулих, а у 35% новоприбулі оглядалися у загальній клініці, зазвичай там, де проводиться вакцинація БЦЖ. У двох місцевих службах (3%) новоприбулі оглядалися вдома. В інших респондентів

не було конкретної програми скринінгу новоприбулих. У Лондоні спеціалізовану клініку мали 55%.

12.8.3. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, в яких порівнювалися різні моделі обслуговування щодо скринінгу нових іммігрантів на ТБ, з метою оцінити, які з них є найбільш ефективними.

Були знайдені два когортні дослідження з Великобританії{297},{356} та одне когортне дослідження з Нідерландів.{357} У жодному з цих досліджень не повідомляється, чи здійснювалося «осліплення» дослідників щодо різних оцінюваних моделей. Два дослідження – одне з Великобританії{296} і одне з Італії{358} – були виключені через додаткові методологічні обмеження, наведені у Додатку I.

Крім того, був проведений пошук досліджень, в яких порівнювалися різні методи скринінгу на латентний та активний ТБ у нових іммігрантів і місцевих мешканців-членів етнічних меншин, які повертаються з країн з високим рівнем захворюваності на ТБ. Мета пошуку полягала у визначенні найбільш ефективного з цих методів.

Було виявлено три неаналітичні дослідження. Одне з них{359} було зосереджено на методах скринінгу, основаних на опитуванні щодо симптомів та рентгенографії грудної клітки, у групі біженців зі Східного Тимору при їхньому в'їзді до Австралії. У другому дослідженні{360} вивчалася чутливість проби Манту та рентгенографії грудної клітки на предмет наступної діагностики активного ТБ у тибетських біженців, які в'їжджали до США. Третє дослідження, проведене у США,{361} було виключено через методологічні обмеження, представлені у Додатку I.

12.8.4. Доказові твердження: моделі обслуговування

Частки нових іммігрантів, виявлені за різними моделями обслуговування

У двох дослідженнях{297},{356} порівнювалися частки нових іммігрантів, перевірених на ТБ, за різними моделями обслуговування на одній території. Моделі обслуговування були наступними:

- ідентифікація у порту прибуття;
- ідентифікація при первинній медичній допомозі (лікарем загальної практики або сімейним лікарем);
- цільовий скринінг бездомних.

Доказова база щодо часток новоприбулих, виявлених за різними моделями, представлена у табл. 52.

Табл. 52. Зведена доказова база: моделі скринінгу новоприбулих

Модель ідентифікації у порту прибуття, N (%) перевірених	Модель ідентифікації при первинній допомозі, N (%) перевірених	Модель скринінгу бездомних, N (%) перевірених	Статистична значущість	Позначення і рівень NICE
199 (48)	45 (11) – лікарі загальної практики	172 (41) – цільовий скринінг	Не повідомлена	{297},{356} 2+
905 (53)	787 (47) – сімейні лікарі	Не проводився	Не повідомлена	{297},{356} 2+
4/103 (3,8) бездомних нових іммігрантів, які прибули до Великобританії за попередні два роки	Немає даних	103/172, які прибули до Великобританії за попередні два роки	Не повідомлена	{297},{356} 2+

Частки нових іммігрантів, у яких виявлено латентний туберкульоз

В одному дослідженні{356} у моделі ідентифікації в порту прибуття було виявлено більше нових іммігрантів із слабкими туберкулін-позитивними реакціями, але менше – з дуже

позитивними реакціями на пробу Манту порівняно з цільовим скринінгом бездомних нових іммігрантів і нових іммігрантів, яких перевіряли лікарі загальної практики. Доказова база наведена у табл. 53.

Табл. 53. Виявлення латентного туберкульозу при відстеженні контактів серед новоприбулих

Модель ідентифікації у порту прибуття, N (%) осіб, яким зроблену пробу Гіффа, оцінка	Модель ідентифікації при первинній допомозі, N (%) осіб, яким зроблено пробу Гіффа, оцінка	Модель скринінгу бездомних, N (%) осіб, яким зроблено пробу Гіффа, оцінка	Статистична значущість	Рівень NICE
100/181 (55) оцінка 2	14/39 (35) оцінка 2	84/172 (49) оцінка 2	Не повідомлена	2+
9/181 (5) оцінка 3 або 4	8/39 (21) оцінка 3 або 4	13/172 (8) оцінка 3 або 4	Не повідомлена	2+

Частки нових іммігрантів, у яких виявлено активний туберкульоз

У двох дослідженнях{356},{297} порівнювалися частки нових іммігрантів з активним ТБ, виявлені за різними моделями обслуговування. Моделі обслуговування були наступними:

- ідентифікація у порту прибуття;
- ідентифікація при первинній медичній допомозі (лікарем загальної практики або сімейним лікарем);
- цільовий скринінг бездомних.
- пасивне виявляння захворювання.

Доказова база представлена у табл. 54 та 55.

Табл. 54. Виявлення латентного туберкульозу при відстеженні контактів серед новоприбулих

Модель ідентифікації у порту прибуття, N (%)	Модель ідентифікації при первинній допомозі, N (%)	Модель скринінгу бездомних, N (%)	Статистична значущість	Позначення і рівень NICE
3/181 (2)	0/39	0/172	Не повідомлена	{297} 2+

Табл. 55. Виявлення активного туберкульозу у новоприбулих за цей самий п'ятирічний період, N (%)

Разом моделі ідентифікації у порту прибуття та при первинній допомозі	Модель пасивного виявляння захворювання	Статистична значущість	Позначення і рівень NICE
11/57 (19)	27/57 (47.3)	Не	{356} 2+

Порівняння кількості госпіталізованих і тривалості симптомів у хворих на туберкульоз, виявлених шляхом скринінгу нових іммігрантів і пасивного виявляння захворювання

В одному дослідженні{357} встановлено, що хворі на активний ТБ, виявлені шляхом скринінгу нових іммігрантів, мали у середньому коротшу тривалість симптомів і меншу кількість випадків госпіталізації порівняно з хворими на ТБ, виявленими шляхом пасивного виявляння захворювання. Доказова база наведена у табл. 56.

Табл. 56. Симптоми та госпіталізація новоприбулих, у яких виявлено активний ТБ

Показник	Скринінг нових іммігрантів	Пасивне виявляння захворювання	Зв'язок / статистична значущість	Рівень NICE
Середня (медіанна) тривалість симптомів, усі випадки ТБ	4,2 (0) тижнів	10,5 (7,5) тижнів	p<0,001	2+
Середня (медіанна) тривалість симптомів, тільки випадки з позитивним мазком	4,2 (0) тижнів	11,4 (6) тижнів	p<0,001	2+

Середня (медіанна) тривалість симптомів, випадки ТБ в осіб, які проживають у країні шість і більше місяців	4,6 (0) тижнів	10,5 (8) тижнів	p<0,001	2+
Госпіталізовані хворі, N (%)	91/446 (20) госпіталізовано	215/361 (60) госпіталізовано	СШ 0,2 (ДІ 95% 0,1-0,2)	2+

12.8.5. Доказові твердження: методи скринінгу

Ефективність опитування щодо симптомів порівняно з рентгенографією грудної клітки для прогнозування діагнозу «активний туберкульоз»

В одному дослідженні з Австралії{359} встановлено, що опитування щодо симптомів менш точне у прогнозуванні випадків активного ТБ серед біженців зі Східного Тимору порівняно з рентгенографією грудної клітки.

Рентгенограма грудної клітки, характерна для ТБ, була єдиним значущим прогнозним показником діагнозу ТБ: у 95,8% пацієнтів, яким поставлено такий діагноз, були аномалії на рентгенограмі (СШ 2,76, ДІ 95%, 1,25-6,07, p=0,01). (**3+**)

Ефективність проб Манту порівняно з рентгенографією грудної клітки для прогнозування діагнозу «активний туберкульоз»

В одному дослідженні з США{360} встановлено, що рентгенограма грудної клітки була значно пов’язана з випадками активного ТБ у тибетських біженців, тоді як з розміром затвердіння при пробі Манту в даній вибірці такого зв’язку не було.

Аномалії на рентгенограмі грудної клітки були пов’язані з підвищеним ризиком наступного діагнозу «активний ТБ» (ВР 6,78, p=0,005). (**3+**)

12.8.6. Моделювання економіки медичної допомоги

Для оцінки економічної ефективності альтернативних алгоритмів скринінгу новоприбулих з країн високого ризику використовувалася аналітична модель прийняття рішень. Ця економічна модель ґрунтувалася на початковому алгоритмі, який включав первинний скринінг на предмет активного захворювання за допомогою переліку запитань щодо симптомів і клінічне спостереження за пацієнтами з підозрою на ТБ, а також шкірні проби для виявлення латентної інфекції у новоприбулих віком 35 років і менше. Було припущено, що особам з позитивними шкірними пробами та відсутністю активного ТБ буде запропонована профілактика, а особам з негативними пробами та відсутністю підтвердження раніше зробленого щеплення БЦЖ – вакцинація БЦЖ. Модель включала припущення щодо рівнів відвідуваності та дотримання режиму лікування. Потім ми оцінили економічну ефективність варіантів алгоритму скрінініга та загальну економічну ефективність цього алгоритму скринінгу.

У моделі застосовувався простий метод дерева рішень, який передбачає фіксовану кількість вторинних випадків на 1 первинний, а не моделювання динаміки передачі у популяції. Отже, ці результати слід тлумачити з обережністю. Обережність, крім того, потрібна через істотну невизначеність щодо різних вхідних даних і припущень, а також через вірогідне коливання ефективності та вартості програми у різних районах. Наскільки можливо, модель ґрунтувалася на найкращих доступних емпіричних доказах. Проте, з деяких ключових параметрів даних не було, тому для оцінки ймовірних діапазонів змінних використовувалася думка членів ГРН.

Важливо визнати, що ця модель не враховує інші потенційні переваги скринінгу: наприклад, скринінг за місцем проживання може сприяти направленню новоприбулих до місцевих медичних служб, а також виявленню інших можливих проблем із здоров’ям. Крім того, модель не враховує інші способи покращення адресності скринінгу та лікування. Наприклад, рішення про пропонування профілактики може бути основане на ймовірному контакті осіб з джерелом ТБ, факторах ризику щодо вироблення активного ТБ та (або) доказах латентної інфекції, отриманих за допомогою рентгенографії.

12.8.7. Економічна ефективність профілактики при підозрі на латентну інфекцію

Економічна модель показує, що профілактика не є економічно ефективною в контексті скринінгу новоприбулих. Виходячи з базових припущень, розрахункові додаткові витрати на 1 набутий РЖСЯ при включенні профілактики в алгоритм скринінгу новоприбулих склали майже 400 тис. ф.ст. Цей результат був стійким до варіацій у параметрах моделі.

Економічна ефективність БЦЖ для новоприбулих з негативною пробою Манту

Модель прогнозує, що вакцинація БЦЖ є економічно ефективною для NHS у контексті скринінгу новоприбулих. Вилучення вакцинації новоприбулих з негативною пробою Манту з алгоритму скринінгу новоприбулих призвело б до збільшення витрат на 20 тис. ф.ст. і втрати 1,8 РЖСЯ на 100 тис. перевірених, якщо виходити з базових припущень.

Анкета щодо симптомів порівняно з рентгенографією грудної клітки у виявленні активного захворювання

Економічна ефективність первинного скринінгу на предмет наявності активного ТБ за допомогою анкети щодо симптомів порівняно з рентгенографією грудної клітки залежить від відповідної вартості та точності цих методів. На основі базових припущень модель показує, що, хоча рентгенографія коштує дорожче, вона призводить до загальної економії витрат NHS завдяки прогнозованому зменшенню кількості хибно-позитивних результатів.

Гамма-інтерферон-тест порівняно з туберкуліновим шкірним тестом у виявленні латентної інфекції

Модель показує, що, незважаючи на більші початкові витрати, гіт можуть бути економічно ефективною альтернативою шкірним тестам, якщо довести, що вони дають меншу кількість хибно-позитивних результатів. Виходячи з базових припущень, модель спрогнозувала, що ГІТ будуть економічно ефективними порівняно зі шкірними тестами.

Економічна ефективність скринінгу новоприбулих

При низьких рівнях поширеності ТБ у перевіреній когорті жоден з алгоритмів скринінгу не був економічно ефективним. Алгоритм без профілактики дозволяє отримати КЕДВ 30 тис. ф.ст. на 1 РЖСЯ при поширеності ТБ близько 3% та КЕДВ 20 тис. ф.ст. на 1 РЖСЯ при поширеності близько 4%. Це – відносно високий показник порівняно з рівнями поширеності, виявленими в багатьох програмах скринінгу новоприбулих.

12.8.8. Від доказів до рекомендацій

Нинішній стратегічний курс спрямований на розширення скринінгу для виявлення активного ТБ за допомогою рентгенографії грудної клітки до в'їзду у Великобританію. При цьому виключаються діти до 11 років і жінки, які можуть бути вагітними. У цій настанові висвітлюється діяльність у NHS, тобто після прибуття, і не розглядаються послуги, які надаються у порту прибуття або в центрах інструктажу для шукачів притулку. Проте, перше міркування при скринінгу полягає в наступному: чи проводилася така рентгенографія до в'їзду і чи наявні її результати. При тлумаченні наведених нижче рекомендацій радимо читачам стежити за новими подіями у цій сфері.

ГРН пам'ятала про юридичні обмеження щодо доступу іноземних відвідувачів до послуг NHS і ураховувала труднощі, що їх ці обмеження створюють для скринінгу. Дані про порівняння методів скринінгу слабкі й не демонструють очевидний найкращий метод. ГРН обізнана з швидким розвитком ГІТ на латентний ТБ.

Наразі немає достатніх даних про його корисність у даних умовах для того, щоб на даному етапі рекомендувати його використання у плановому порядку.

Національні обстеження до 1998 року включно та постійний посилений нагляд з 1999 року демонструють найвищі рівні поширеності ТБ серед новоприбулих. Деякі випадки виявляються за допомогою рентгенографії у порту прибуття, а деякі – шляхом скринінгу

незабаром після прибуття, але більшість випадків виникає мінімум через рік після першого в'їзду до Великобританії (див. деталі у Додатку G).

Мета скринінгу груп високого ризику, таких як особи, які прибули з країн з високою захворюваністю (яка визначена як 40 випадків на 100 тис. населення на рік), та всі шукачі притулку, складається з трьох елементів:

1. виявити хворих на активний ТБ, особливо органів дихання, забезпечити можливість лікування і попередити вторинні випадки;

2. виявити осіб з туберкульозною інфекцією, особливо дітей, для яких доречним буде лікування від ЛТІ;

3. виявити осіб без ознак туберкульозної інфекції, для яких, якщо вони не були раніше вакциновані, може бути корисною вакцинація БЦЖ.

Економіка медичної допомоги в цій сфері чітко показує, що спрямування скринінгу на новоприбулих з груп найвищого ризику розвитку активного ТБ є дуже важливим, якщо стоїть задача забезпечити економічну ефективність скринінгу для NHS. Проте, ці дані дуже обмежені, тому для обґрунтування політики в цій сфері потрібні додаткові економічні дослідження. Епідеміологія показує, що більшість випадків активного ТБ у новоприбулих розвивається через деякий час після прибуття до Великої Британії. Крім того, зараз впроваджуються політичні зміни щодо скринінгу на активний ТБ перед в'їздом до Великобританії. ГРН розробила наведений нижче алгоритм, який відображує її консенсус щодо скринінгу новоприбулих.

Процес виявлення новоприбулих для скринінгу шляхом інформування місцевого консультанта з питань боротьби з інфекційними захворюваннями у порту прибуття має обмеження, тому в рекомендаціях наведені різні джерела, які можна використовувати. Це доречно для інших станів, а не тільки для ТБ, але наразі не практикується однаково по всій країні, тому це зазначено тут.

12.8.9. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р123 Медичні працівники, в тому числі персонал первинної медичної допомоги, відповідальні за скринінг новоприбулих,[35] повинні вести скоординовану програму для:

- виявлення активного ТБ і початок лікування; В
- виявлення латентного ТБ і початок лікування; В
- проведення вакцинації БЦЖ осіб з груп високого ризику, які не інфіковані й раніше не були вакциновані; D(GPP)
- надавати всім новоприбулим відповідну інформацію; D(GPP)

Р124 Скринінг новоприбулих на предмет туберкульозу слід інтегрувати до ширших програм медичного огляду новоприбулих, прив'язаних до місцевих служб. D(GPP)

Р125 Оцінка на предмет ТБ у новоприбулих і ведення ТБ у них мають складатися з наступного. D(GPP). Щодо оцінки на предмет латентного ТБ див. також Р5.

- Оцінка ризику щодо ВІЛ-інфекції, у т.ч. рівнів поширеності ВІЛ-інфекції у країні походження, яка потім ураховується для проведення проб Манту та вакцинації БЦЖ.
- Оцінка на предмет активного ТБ, якщо ГІТ позитивний, яка може включати рентгенографію грудної клітки.
- Лікування ЛТІ в осіб віком 35 років і менше, в яких виключено активний ТБ, позитивна проба Манту суперечить їхньому вакцинаційному анамнезу, а ГІТ позитивний.

[35] Уцій настанові новоприбулі визначені як особи, які нещодавно прибули або повернулися до Великобританії з країн з високою захворюваністю на ТБ, згідно з визначенням HPA; зайдіть на сайт **www.hpa.org.uk** і здійсніть пошук за словами 'WHO country data TB'

• Розгляд питання про вакцинацію БЦЖ невакцинованих осіб з негативною пробою Манту (див. розділ 11.4).

• Надання інформації за принципом «поінформуй та порадь» особам, в яких немає активного ТБ і яким не пропонується вакцинація БЦЖ або лікування ЛТІ.

Деталі див. в алгоритмі на рис. 12.

Р126 Новоприбулих слід виявляти для скринінгу на ТБ на основі наступної інформації:

• документації порту прибуття; D(GPP)

• нових випадків реєстрації у закладах первинної медичної допомоги; B

• вступу до навчальних закладів (у т.ч. університетів); D(GPP)

• зв'язків з передбаченими законом і добровільними групами, працюючими з новоприбулими. D(GPP)

Р127 Будь-який медичний спеціаліст, який працює з новоприбулими, повинен заохочувати їх до реєстрації у лікаря загальної практики. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.

Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.

Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.4.

Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.

Рис. 12. Алгоритм скринінгу новоприбулих

Цей алгоритм зараз переглядається і тимчасово видалений.

12.9. Вуличні бездомні

12.9.1. Клінічний вступ

Злидні давно асоціюються з ТБ. Уже багато років серед вуличних бездомних і мешканців притулків спостерігаються набагато вищі рівні захворюваності на ТБ.{362},{363}. Скринінг за допомогою рентгенографії грудної клітки бездомних відвідувачів благодійної їдальні у Лондоні у 1993 році{364} показав, що у 4,3% є підозра на активний ТБ; з цих осіб у 1,5% (1500 на 100 тис.) цей діагноз був підтверджений бактеріологічними дослідженнями. У більшості своїй такими бездомними у Великобританії до кінця 1990-х років були чоловіки білої етнічної групи, в якій очікуваний рівень захворюваності на ТБ, виходячи з національних даних, мав бути приблизно 5 випадків на 100 тис. на рік.{26},{140}

12.9.2. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, в яких порівнювалися різні методи скринінгу бездомних на ЛТІ та активне захворювання на ТБ з метою оцінити, який метод є найбільш ефективним.

Шість неаналітичних досліджень були спрямовані на вивчення різних методів скринінгу на ТБ, застосовуваних до бездомних учасників досліджень. У жодному з цих досліджень не повідомлялися результати імунологічних ГІТ бездомних. У чотирьох дослідженнях {308},{328},{365},{366} не проводилося порівняння різних методів скринінгу, тому вони були виключені.

У двох дослідженнях,{367},{368} проведених у Великобританії та США, порівнювалися бездомні, в яких було діагностовано активний ТБ, з попередніми результатами перевірки на основі опитування щодо симптомів, туберкулінового шкірного тесту та рентгенографії грудної клітки. Ці дослідження були включені, незважаючи на наступні методологічні обмеження:

- кількість осіб, залучених до скринінгу, та отриманий результат не були чітко вказані;

- не всі тести були інтерпретовані, а пояснень щодо цього не надано;
- у деяких дослідженнях учасникам скринінгу пропонувалися стимули, а в деяких – ні;
- особи, залучені до збирання перспективних даних шляхом співбесід, знали про ретроспективні висновки, в яких суб'єкти класифікувалися за клінічним підсумком;
- не було повідомлено, як проводилися та інтерпретувалися скринінгові тести й ким саме;
- застосовані методи скринінгу не демонстрували поєднання належної чутливості та специфічності;
- охоплення скринінгом коливалося у різних місцях від 40% до 90%;
- дослідники не зазначили, як проводилися тести – всліпу або незалежно;
- перевірка статистичної значущості не проводилася.

12.9.3. Доказові твердження

Порівняльна ефективність опитування щодо симптомів, туберкулінового шкірного теста і рентгенографії грудної клітки для виявлення латентної туберкульозної інфекції

В одному ретроспективному дослідженні{367} було встановлено, що туберкуліновий шкірний тест більш ефективний у виявленні латентного ТБ та визначенні доречності лікування ЛТІ у бездомних, ніж опитування щодо симптомів або рентгенографія грудної клітки. Доказова база представлена у табл. 57.

Табл. 57. Зведена доказова база: методи виявлення латентного туберкульозу

Особи з аномальними показниками за опитуванням щодо симптомів	Особи з позитивними результатами туберкулінового шкірного тесту, оцінка за Гіффом 4	Особи з аномаліями на рентгенограмі грудної клітки	Статистична значущість	Рівень NICE
0/5 з оцінкою за Гіффом 4 (чутливість 0%)	5/5 приписано лікування латентного ТБ (чутливість 100%)	0/5 з оцінкою за Гіффом 4 (чутливість 0%)	Не повідомлена	3+

Порівняльна ефективність опитування щодо симптомів, туберкулінового шкірного теста і рентгенографії грудної клітки для виявлення активного туберкульозу

У двох ретроспективних дослідженнях{367},{368} не були виявлені переконливі докази того, щоб якийсь з трьох порівняних методів скринінгу є ефективнішим за інші у виявленні ознак і симптомів ТБ у бездомних, в яких згодом було діагностовано активний ТБ. Доказова база представлена у табл. 58.

Табл. 58. Зведена доказова база: методи виявлення активного туберкульозу

N (%) хворих на ТБ з аномальними показниками за опитуванням щодо симптомів	N (%) хворих на ТБ з позитивними результатами туберкулінового шкірного тесту	N (%) хворих на ТБ з аномаліями на рентгенограмі грудної клітки	Статистична значущість	Позначення і рівень NICE
У 2/10 (20) зареєстровано кровохаркання	1/10 (10) (7/10 випадків не мали проби Манту)	8/10 (80)	Не повідомлена	{367},{368} 3+
13/16 (81), чутливість 81%, специфічність 51%, ППЗ 23%, НПЗ	11/16 (69), чутливість 69%, специфічність 83%,	5/16 (31), чутливість 31%, специфічність 94%, ППЗ 50%, НПЗ	Не повідомлена	{367};{368} 3+

94%	ППЗ 42%, НПЗ 94%	88%		
ППЗ = позитивна прогностична значущість; НПЗ = негативна прогностична значущість.				

12.9.4. Від доказів до рекомендацій

Рівень захворюваності на ТБ серед бездомних залишається високим. Цю групу важко охопити. Тому наголос слід робити на активне виявляння захворювання, яке, можливо, доведеться забезпечувати позапланово та (або) симптоматично. У містах швидкі результати щодо ймовірного активного захворювання дозволяє отримати цифрова рентгенографія грудної клітки.

Можуть бути корисними прості стимули для проходження скринінгу, наприклад гарячі напої чи їжа. Через мобільність цієї групи вважається, що туберкулінові шкірні тести та ГІТ в цілому менш корисні, тому що люди можуть переїхати, перш ніж результати тестів будуть інтерпретовані, а також навряд чи проходитимуть повний курс лікування від латентного ТБ. Визнана важлива роль туберкульозної служби у сприянні поінформованості про ТБ і про осіб, з якими слід контактувати, серед працюючих з бездомними, зокрема серед спеціалістів ПМСД, соціальних працівників і волонтерів.

ГРН не змогла надати рекомендацію щодо конфігурації служби на предмет визначення періодичності скринінгу в цій групі, враховуючи брак доказів у цій сфері.

12.9.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р128 Активне виявляння захворювання слід проводити серед вуличних бездомних (у т.ч. тих, які користуються вільними притулками для бездомних) шляхом рентгенографії грудної клітки на позаплановій та (або) симптоматичній основі. Слід розглянути можливість надання простих стимулів для проходження скринінгу, таких як гарячі напої та їжа. D(GPP)

Р129 Медичні спеціалісти, працюючі з хворими на ТБ, повинні посилювати та поширювати поінформованість щодо ТБ і шляхів направлення серед колег із служб первинної медико-соціальної допомоги, соціальних працівників і волонтерів, працюючих з бездомними. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.

13. Профілактика інфекції у конкретних умовах

13.1. Лікувальні заклади: нові працівники

13.1.1. Клінічний вступ

Дослідження, проведені наприкінці 1980-х років, показали, що захворюваність на ТБ серед медичних працівників, за загальним винятком працівників моргів, не вище, ніж серед населення у цілому.{369} Проте, в одному з останніх досліджень було встановлено, що ризик серед медичних працівників удвічі більший.{300} Крім того, останніми роками NHS набирає персонал, особливо медсестер, з країн, які розвиваються, де спостерігається високий рівень захворюваності на ТБ. Це питання визнано одним з основних напрямків для вдосконалення у Плані дій щодо ТБ Головного медичного спеціаліста 2004 р.,{2} де поставлено наступну мету: «забезпечити комплексний професійний огляд медичних працівників, які поступають на роботу до NHS».

13.1.2. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень щодо профілактики передачі ТБ серед нових працівників у лікарнях. Тільки одне неаналітичне дослідження{370} відповідало критеріям включення.

Крім того, проводився пошук досліджень, зосереджених на проведенні медичного огляду перед прийманням на роботу з метою запобігання передачі ТБ у медичних працівників з ВІЛ-інфекцію та боротьби з такою передачею. Доказової бази виявлено не було, тому доказових тверджень для цього питання немає.

13.1.3. Доказові твердження

Заходи з профілактики туберкульозу та боротьби з ним при професійному медичному огляді перед прийманням на роботу

В одному ретроспективному неаналітичному дослідженні{370} повідомлялося про наступні заходи щодо професійного медичного огляду перед прийманням на роботу в лікарнях NHS графства Уест-Мідлендс:

- виявлення нових лікарів, які відповідають критеріям проходження скринінгу на ТБ;
- виявлення нових лікарів і медсестер, для яких існує ризик активного ТБ;
- доречність туберкулінового шкірного тесту для нових працівників.

Доказова база зведена у табл. 59.

Табл. 59. Зведена доказова база: скринінг перед прийманням на роботу

Захід	Професійний медичний огляд перед прийманням на роботу	Рівень NICE
Лікарі, які відповідають критеріям скринінгу на ТБ, N (%)	Виявлено 7/14 (50) нових лікарів, у яких під час роботи розвинувся активний ТБ.	3+
Медичні працівники з ризиком активного ТБ, виміряним за шкалою проби Гіффа	- Не вжиті заходи за доказами передачі ТБ у новопризначених лікарів, і не знайдено доказів передачі ТБ у новопризначених медсестер. - У 3/7 нових лікарів з позитивною пробою Манту (оцінки 3-4) згодом був діагностований активний ТБ завдяки їхньому самостійному зверненню через симптоми. - У 6 нових медсестер з негативною пробою Манту (оцінки 0-2) згодом був діагностований активний ТБ.	3+

Проба Манту, проба Гіффа	- Неналежним чином проведені проби Манту у 13/26 нових працівників. - 2 працівники без щеплення БЦЖ були не перевірені, й у них розвився ТБ. - 9 працівників з щепленням БЦЖ були перевірені. - 1/2 працівників, які не знали, чи є у них щеплення БЦЖ, був перевірений.	3+

13.1.4. Від доказів до рекомендацій

Ця настанова не повинна дублювати настанову, яку на момент її підготовки розробляло Міністерство охорони здоров'я («Медична перевірка на важкі інфекційні захворювання: нові медичні працівники»).

Рекомендації також ґрунтуються на пораді головного медичного спеціаліста Національної служби охорони здоров'я Англії «забезпечити комплексний професійний огляд медичних працівників, які поступають на роботу до NHS».{2}

Існує можливість того, що нові працівники лікувальних закладів, які нещодавно в'їхали до Великобританії, не будуть охоплені посиленим скринінгом, що проводиться серед новоприбулих. У цьому відношенні рекомендації відсилають читача до розділу цієї настанови, який стосується новоприбулих.

Недоліки методів перевірки перед прийняттям на роботу відзначені у доказові базі. Тому ГРН погодилася, що спочатку слід перевірити наявність симптомів, можливо, за допомогою опитування, що дасть можливість виявити нових працівників, у яких може бути активний ТБ. Для тих, у кого є ознаки або симптоми, першим кроком для перевірки є рентгенографія грудної клітки.

Для більшості нових працівників без будь-яких ознак або симптомів ресурси слід використовувати ефективно, проводячи оцінку ризику в індивідуальному порядку та відповідним чином обираючи методи скринінгу. Це – знайома звична практика для більшості підрозділі професійної медицини.

Рекомендації покликані забезпечити, щоб нові працівники проходили огляд, перш ніж ставати до роботи. Відзначалося, що настанова NICE не може диктувати методи скринінгу відомствам, що їй не підпорядковані, та, крім того, що такий скринінг може проводитися в інших країнах, де мають місце труднощі з отриманням документації. Проте, ризики для здоров'я, пов'язані з найманням заразного працівника, були визнані такими, що обумовлюють проведення ретельної перевірки перед початком роботи новими працівниками.

Доказова база не підтримує значного відходу від деталей рекомендацій, наведених у кодексі практики BTS.{6}

Хоча сфера доказової бази обмежена лікарнями, рекомендації застосовні як до первинної, так і до вторинної медичної допомоги, причому як до допоміжного, так і до клінічного персоналу.

13.1.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р130 Нові працівники NHS, які працюватимуть з пацієнтами або клінічними зразками, не повинні починати роботу доти, доки вони не пройдуть скринінг на ТБ або медичний огляд або доки не буде надано документальне свідчення проведення такого скринінгу у попередні 12 місяців. D(GPP)

Р131 Нові працівники NHS, які не контактуватимуть з пацієнтами або клінічними зразками, не повинні починати роботу, якщо в них є ознаки або симптоми ТБ. D(GPP)

P132 Медичні огляди нових працівників NHS, які контактуватимуть з пацієнтами або клінічними матеріалами, повинні включати: D(GPP)

- оцінку особистого або сімейного анамнезу щодо ТБ;
- вияснення симптомів і ознак, наприклад, шляхом опитування;
- перевірку спеціалістом з професійної медицини документального свідчення проведення туберкулінового шкірного тесту (або гамма-інтерферон-тесту) і (або) наявності рубця від БЦЖ, незалежно від особистої оцінки заявником;
- перевірку результатів проб Манту за останні п’ять років, якщо вони є.
- ***Коментар робочої групи:*** *скринінгову рентгенографію усіх медичних працівників, що працюють з хворими на активний ТБ*

P133 Скринінг нових працівників NHS на латентний ТБ висвітлений у P14-7.

P134 Працівники, які працюватимуть з пацієнтами або клінічними зразками та мають негативну пробу Манту (менше 6 мм) повинні до вакцинації БЦЖ пройти індивідуальну оцінку ризику щодо ВІЛ-інфекції. D(GPP)

P135 Новим працівникам NHS слід пропонувати вакцинацію БЦЖ незалежно від віку, якщо вони контактуватимуть з пацієнтами та/або клінічними зразками, мають негативну пробу Манту (менше 6 мм) і раніше не вакцинувалися. D(GPP)

P136 Нові працівники NHS будь-якого віку, які приїхали з країн з високим рівнем захворюваності на ТБ або мали контакт з пацієнтами в умовах високої поширеності ТБ, повинні пройти ГІТ. Якщо його результат негативний, їм слід пропонувати вакцинацію БЦЖ, як при негативному результаті проби Манту (див. P134 і P135). Якщо результат позитивний, працівника слід направити на клінічне обстеження на предмет діагностики та можливого лікування латентної інфекції або активного захворювання. D(GPP)

P137 Якщо новий працівник з Великобританії або іншої країни з низькою захворюваності, раніше не вакцинований БЦЖ, має позитивну пробу Манту і позитивний ГІТ, він повинен пройти медичну оцінку та рентгенографію грудної клітки. Працівника слід направити до туберкульозної клініки для вирішення питання про лікування від ТБ, якщо на рентгенограмі присутні відхилення, або про лікування ЛТІ, якщо рентгенограма нормальна. D(GPP)

P138 Якщо потенційний або діючий медичний працівник, який має негативну пробу Манту (менше 6 мм), відмовляється від вакцинації БЦЖ, слід роз’яснити ризики, причому усне пояснення треба доповнити письмовими порадами. Якщо даний працівник усе одне відмовляється від вакцинації, то він не повинен працювати там, де існує ризик дії ТБ. Роботодавцеві необхідно розглядати кожний випадок індивідуально, враховуючи зайнятість і зобов’язання щодо безпеки та гігієни праці. D(GPP)

P139 Студенти-медики, представники агенцій, тимчасовий персонал і контрактні допоміжні працівники, які контактують з пацієнтами або клінічними матеріалами, повинні проходити скринінг на ТБ за тим самим стандартом, що й нові працівники лікувальних закладів, згідно з викладеними вище рекомендаціями. Документальні свідчення проходження скринінгу за цим стандартом слід запитувати в агентств і підрядних організацій, які проводять власний скринінг. D(GPP)

P140 Трасти NHS, які організують надання медичної допомоги пацієнтам NHS в установах, не підпорядкованих NHS, повинні забезпечити, щоб медичні працівники, які контактують з пацієнтами або клінічними матеріалами в цих установах, проходили скрінініг на ТБ за тим самим стандартом, що й нові працівники лікувальних закладів (див. P130-P139). D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.

Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.

Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.5.

Цей алгоритм наразі переглядається і тимчасово видалений.

Рис. 13. Алгоритм для нових працівників NHS

13.2. Лікувальні заклади: професійна гігієна

13.2.1. Клінічний вступ

ТБ передається аерозольним шляхом. До цього часу найкраща практика у лікарнях{6} полягає в тому, що пацієнти з підозрою на ТБЛ спочатку поміщаються в окремі палати з вентиляцією, направленою назовні, і перебувають там доти, доки не стане відомий результат мікроскопії мокротиння і не будуть проведені оцінки ризиків щодо інфекційності та МР ТБ. Оцінка ризиків повинна враховувати імунний статус інших пацієнтів даного відділення. Ці заходи повинні значно зменшити ймовірність передачі ТБ персоналу, але обстеження практики інфекційного контролю свідчать про погане дотримання цього порядку.{371}

Читачам слід знати настанову Комітету з питань охорони здоров'я та безпеки на цю тему, що має назву «Біологічні збудники: управління ризиками в лабораторіях і приміщеннях лікувальних закладів» (вона розміщена на веб-сайті **www.hse.gov.uk)**.

13.2.2. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень щодо профілактики захворювання на ТБ серед персоналу, який на момент дослідження працював у лікарнях. Були знайдені одне когортне дослідження і чотири неаналітичні дослідження.

П'ять неаналітичних досліджень, проведені у США,{233},{372-375} були виключені через методологічні обмеження, представлені у Додатку І. Одне неаналітичне дослідження з Великобританії,{371} хоча й було методологічно обґрунтованим, було виключено, тому що воно стосувалося ступеню, в якому заходи інфекційного контролю щодо ТБ, рекомендовані у настановах, виконувалися на практиці, але не містили оцінки ефективності рекомендованих заходів.

В одному когортному дослідженні{376} та чотирьох неаналітичних дослідженнях {235},{370},{377},{378} наведені докази щодо:

- впливу нових заходів інфекційного контролю у зменшенні передачі ТБ серед працівників лікарень;
- зв'язку між заходами щодо вентиляції та конверсією туберкулінового шкірного тесту у працівників лікарень;
- ефективності професійного медичного огляду у виявленні випадків активного ТБ у працівників лікарень;
- ефективності послідовних туберкулінових шкірних тестів у вакцинованих працівників лікарень.

Здійснювався також пошук досліджень щодо заходів скринінгу, спрямованих на профілактику та боротьбу з передачею ТБ у працюючого медичного персоналу з ВІЛ-інфекцією. Доказової бази, яка б відповідала критеріям включення, знайдено не було, тому в цій сфері доказових тверджень немає.

13.2.3. Доказові твердження

Вплив нових заходів інфекційного контролю у зменшенні передачі туберкульозу серед працівників лікарень

Доказові твердження наведені у табл. 60.

Табл. 60. Зведена доказова база: заходи інфекційного контролю

Нові заходи інфекційного контролю	Популяція	Зменшення (N (%)) конверсії проби Манту у медичних працівників як реакція на нові заходи	Зв'язок / статистична значущість	Позначення і рівень NICE
1) Введення в експлуатацію нових палат з респіраторною ізоляцією. 2) Вентиляція з мінімум 25% свіжого повітря у робочій зоні. 3) Ламінарний потік повітря від персоналу до пацієнтів. 4) Пластикові екрани від крапель для персоналу.	Персонал відділення невідкладної допомоги (інтервенційна група) проти інших працівників лікарні, на яких інтервенційні заходи не поширюються	Базовий рівень: 6/50 (12) проти 51/2514 (2)	ВР 5,9 (ДІ 95% 2,7-13,1); абсолютна різниця 10% (ДІ 95% 1%-19%)	{376} 2+
		Після вжиття заходів: 0/64 проти 36/3000 (1.2)	ВР розрахувати неможливо; абсолютна різниця 1,2% (ДІ 95% 1%-2%)	{376} 2+
1) Сильніша діагностична підозра на інфекційний ТБ. 2) Суворіші критерії припинення ізоляції пацієнта. 3) Суворіші критерії дотримання пацієнтом процедур ізоляції та застосування захисту органів дихання при перебуванні поза ізоляторами. 4) Обмеження індукції мокротиння і аерозольна обробка ізоляторів пентамідином. 5) Розширення протитуберкульозної терапії ще мінімум двома препаратами. 6) Удосконалення палат від'ємного тиску. 7) Модифікація захисту органів дихання працівників. 8) Підвищення швидкості повернення за діагностичними тестами.	Чутливі медичні працівники у ВІЛ-відділенні	Початковий період 7/25 (28) до раннього спостереження 3/17 (18) і до останнього періоду спостереження 0/23	p<0.01	{235} 3+

Зв'язок між заходами щодо вентиляції та конверсією туберкулінового шкірного тесту у працівників лікарень

Доказові твердження представлені у табл. 61.

Табл. 61. Зведена доказова база: вентиляція

Зв'язок	Показники конверсії проби Манту у медичних працівників	Зв'язок / статистична значущість	Позначення і рівень NICE
Вентиляція у неізольованих палатах і ризик ЛТІ	Зменшення часу конверсії значно пов'язано з перебуванням у неізольованій палаті з менш ніж двома циклами повітрообміну на годину порівняно з палатою з двома та більше циклами повітрообміну на годину.	Відношення ризиків: 3,4 (ДІ 95% 2,1-5,8)	{377} 3+
Вентиляція в ізоляторах і ризик ЛТІ	Немає значної різниці у часі конверсії між ізоляторами з менш ніж 6 циклами повітрообміну на годину та ізоляторами з 6 та більше циклами повітрообміну на годину.	Відношення ризиків: 1,02 (ДІ 95% 0,8-1,)	{377} 3+

Неналежна вентиляція і ризик ЛТІ у медсестер і обслуговуючого персоналу	Показники значно пов'язані з неналежною вентиляцією в неізольованих палатах та ізоляторах.	p<0,01	{377} 3+
Неналежна вентиляція і ризик ЛТІ у спеціалістів із лікування захворювань	Показники значно пов'язані з неналежною вентиляцією в неізольованих палатах та кабінетах бронхоскопії.	p<0,001	{377} 3+

Ефективність професійного медичного огляду у виявленні випадків активного туберкульозу у працівників лікарень

В одному дослідженні{370} було встановлено, що професійний медичний огляд у лікарнях NHS в Уест-Мідлендс виявив менше випадків активного ТБ у працівників, ніж самостійне звернення до лікаря або відстеження контактів.

За трьохрічний період професійне медичне обстеження виявило один (3,8%) випадок активного ТБ, тоді як у 23 (88%) випадках ТБ працівники самі звернулися з симптомами, а два випадки (7,6%) були виявлені у процесі відстеження контактів. Перевірка статистичної значущості не проводилася. (**3+**)

Ефективність послідовних туберкулінових шкірних тестів у вакцинованих працівників лікарень

В одному перспективному дослідженні{378} було встановлено, що початкова проба Манту, з повторною пробою через тиждень, у вакцинованих БЦЖ працівників лікарні дала в результаті збільшення діаметру індурації при повторній пробі порівняно з первинною, коли результат інтерпретували через 48 годин. Після цього діаметр індурації при повторній пробі зменшився порівняно з первинною через 72 годин.

Середній діаметр індурації становив 7,1 мм для проби 1 проти 14,9 мм для повторної проби через 48 годин (середня зміна 7,8 мм; ДІ 95%, 4,2-11,4 мм, p<0,001). Через 72 години різниці між пробами не було (середній діаметр 9,5 мм при пробі 1 проти 9,7 мм при повторній пробі, середня зміна 0,2 мм; ДІ 95%, 4-4,4 мм, p=0,93). (**3+**)

13.2.4. Від доказів до рекомендацій

Цю доказову базу нелегко застосувати до закладів NHS. Дослідження щодо оцінювання впливу певних процедур ізоляції та інфекційного контролю проводилися у Північній Америці, з використанням конверсії туберкулінового шкірного тесту (який у цьому контексті у Великобританії не проводився) як маркера інфекції. Група персоналу, в якій проводилися ці дослідження, у цілому не була вакцинована БЦЖ.

Персонал зобов'язаний повідомляти про симптоми в рамках заходів із захисту пацієнтів.{62},{379}

Корисним регулярним заходом є щорічні нагадування вибраним працівникам, і якнайкраще це робити одночасно з іншими щорічними нагадуванням, наприклад, щодо щеплення від грипу. Щодо персоналу в цілому було вирішено, що рекомендації повинні сприяти обізнаності шляхом надання інформації за принципом «поінформуй та порадь».

13.2.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Ці рекомендації встановлюють стандарт для організацій NHS і тому мають застосовуватися в будь-якому закладі в Англії та Уельсі, де лікуються пацієнти NHS.

Р141 Нагадування про симптоми ТБ та необхідність негайного повідомлення про такі симптоми має бути включено до щорічних нагадувань щодо професійної гігієни для персоналу, який: D(GPP)

- регулярно контактує з хворими на ТБ або відповідними клінічними матеріалами; *або*
- працював у клінічному закладі високого ризику протягом чотирьох і більше тижнів. Разові нагадування слід надавати після виявлення випадку ТБ у відділенні.

P142 Якщо документальних доказів попереднього проведення скринінгу немає, то працівників, які контактують з пацієнтами або клінічним матеріалом та переводяться на інші місця роботи у NHS, слід перевіряти так, як нових працівників (див. розділ 13.1). D(GPP)

P143 Ризик ТБ для нового медичного працівника, який на момент прийняття на роботу знає про свій ВІЛ-позитивний статус, слід оцінювати в рамках професійних медичних перевірок. D(GPP)

P144 Роботодавець повинен бути поінформований, через відділ гігієни праці, про підрозділи з підвищеним ризиком дії ТБ і про те, що вони становлять підвищений ризик для ВІЛ-позитивних медичних працівників. D(GPP)

P145 Медичні працівники, в яких установлено ВІЛ-позитивний статус під час працевлаштування, повинні проходити медичну та професійну оцінку ризику ТБ, і для них може знадобитися внесення змін у роботу з метою зменшення дії ТБ. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.

Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.

Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.5.

Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку H.

13.3. Тюрми та місця утримання під вартою

13.3.1. Клінічний вступ

У деяких країнах тюремна система сприяє посиленню ТБ, тому що інфіковані в'язні спричиняють передачу інфекції як у тюрмі, так і у громаді після звільнення, тому що вони залишаються заразними або не проходять належне лікування і наступне спостереження (а у деяких випадках мають місце обидві ці обставини). У 1980-ті роки ТБ у тюремній системі Англії та Уельсу не вважався значною проблемою.{380} Проте, серед в'язнів може бути непропорційно велика частка тих, які мають фактори соціального і деприваційного ризику щодо ТБ (як, наприклад, соціальна ізоляція або наркоманія).

Останнім часом ТБ у тюрмах поширився, і в одній громадській тюрмі Лондона, наприклад, була зареєстрована передача ТБ під час спалаху ТБ, резистентного до ізоніазіду.{329}

У Плані дій щодо ТБ Головного медичного спеціаліста (2005 р.){2} покращення догляду у тюрмах визначено одним із головних напрямів діяльності щодо вдосконалення медичної допомоги при ТБ: «забезпечити належне охоплення у тюрмах, зокрема організувати оперативну оцінку випадків підозри на ТБ, контроль за лікуванням в'язнів від ТБ і безперервну допомогу шляхом установлення перед звільненням в'язнів зв'язків з відповідними службами за місцем їх майбутнього проживання». У плані також передбачено забезпечення посиленого нагляду щодо ТБ у тюрмах.

У всьому цьому розділі настанови використовується наступна термінологія: у США у *тюрмах короткострокового ув'язнення (jails)* утримуються переважно особи, які очікують суду, або в'язні з малими строками, тоді як у *тюрмах довгострокового ув'язнення (prisons)* утримуються засуджені на довші строки. У Великобританії особи, які очікують суду, перебувають у *місцях утримання під вартою (remand centres)* до закінчення суду та винесення вироку, тоді як засуджені утримуються у *тюрмах (prisons).* Особи, які утримуються під вартою до суду, та в'язні часто перебувають разом у місцевих тюрмах. В усіх цих обставинах особи, які утримуються під вартою, називаються тут *в'язнями (prisoners).*

13.3.2. Існуюча практика

Огляд існуючих служб показує, що надавачі послуг щодо ТБ або здійснюють догляд за в'язнями у клініках, або на місцях у тюрмах. До включення тюремних медичних служб до системи NHS у тюрмах зазвичай існували можливості для надання спеціалізованої медичної

допомоги на основі одного лікарняного трасту. За винятком служб, які відповіли, що в їхньому районі немає тюрми або місця утримання під вартою, приблизно третина надає допомогу в'язням у клініках, а дещо більша частка – на місці у тюрмах, хоче деякі з цих послуг у тюрмах не здійснюються у плановому порядку.

13.3.3. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, в яких вивчалося питання про те, чи існують ефективні стратегії профілактики та боротьби з передачею туберкульозної інфекції та захворювання у тюрмах. Було знайдено два РКД{206},{208} і чотири неаналітичні дослідження {381–384}. Проте, два з них{383},{384} були виключені через методологічні обмеження, наведені у Додатку I. Усі ці дослідження проводилися у США у тюрмах короткострокового або довгострокового ув'язнення.

13.3.4. Доказові твердження

Порівняння стратегій, використовуваних у тюрмах для забезпечення проходження профілактики в'язнями, які звільнюються

У двох РКД{206},{208} порівнювалися:

- одне просвітнє заняття з ТБ та одне просвітнє заняття з ТБ і фінансовий стимул;
- одне просвітнє заняття з ТБ, одне просвітнє заняття з ТБ і фінансовий стимул та просвітні заняття з ТБ, які проводилися кожні два тижні протягом усього перебування в'язня у тюрмі.

Доказова база зведена у табл. 62.

Табл. 62. Зведена доказова база: просвітні заходи у тюрмах

Показники	Одне просвітнє заняття з ТБ	Одне просвітнє заняття з ТБ і фінансовий стимул	Просвітні заняття з ТБ кожні два тижні	Зв'язок / статистична значущість	Позначення і рівень NICE
N (%) тих, які відвідали громадську клініку для спостереження	7/30 (23,3)	8/31 (25,8)	Даних немає	СШ 1,43 (ДІ 95% 0,35-3,71, p=0,82)	{206} 1+
	25/104 (24)	42/114 (37)	40/107 (37)	Скориговане СШ (згруповані результати для групи, для якої передбачалося заняття і стимул): 1,85 (ДІ 95% 1,04-3,28, p=0,04)	{208} 1+
N (%) тих, хто пройшов профілактику	2/31	2/30	Даних немає	Не повідомлено	{206} 1+
	12/25 (48)	14/42 (33)	24/37 (65)	p=0,02	{208}1 +
			Вірогідність проходження профілактики більш ніж удвічі вища, ніж у контрольній групі	Скориговане СШ 2,2 (ДІ 95% 1,04-4,72, p=0,04)	{208} 1+
		Не відрізняється від контрольної групи		Скориговане СШ 1,07 (ДІ 95% 0,47-2,4)	{208} 1+

Стратегії, використовувані у тюрмах для забезпечення профілактики та боротьби з туберкульозною інфекцією й захворюванням у тюрмах

В одному неаналітичному дослідженні{381} вивчалося використання стратегій скринінгу для виявлення захворювання на ТБ серед ув'язнених.

Доказова база наведена у табл. 63.

Табл. 63. Зведена доказова база: виявлення активного туберкульозу в тюрмах

Популяція	Наявність ТБ в анамнезі/ повідомлення про симптоми ТБ	Плановий скринінг на ТБ (проба Манту і рентгенографія ГК)	Випадки, виявлені шляхом відстеження контактів	Статистична значущість	Рівень NICE
N (%) нових	13/53 (24)	39/53 (74)	Даних немає	Не	3+
N (%) ув'язнених на довші строки (≥ 6 міс.)	31/43 (72)	8/43 (19)	4/43 (9)	Не повідомлена	3+

За п'ятирічний період скринінг 87518 нових в'язнів при їх прибутті виявив 53/55 (чутливість 96%) випадків захворювання та ТБ у цій групі. (**3+**)

В іншому неаналітичному дослідженні{382} повідомлялося про наступні процедури скринінгу для виявлення захворювання на ТБ у нових в'язнів:

- планові туберкулінові шкірні тести;
- планова рентгенографія грудної клітки;
- ізоляція в'язнів з підозрою на захворювання на ТБ. Доказова база наведена у табл. 64.

Табл. 64. Зведена доказова база: процес виявлення активного туберкульозу в тюрмах

	Скринінг за допомогою проби Манту	Скринінг за допомогою рентгенографії ГК	Статистична значущість	Рівень NICE
Виявлення випадків лікування від ТБ, N	8 (знаменник не повідомлено)	8/1830	Не повідомлена	3+
Середній час до ізоляції в'язнів з підозрою на ТБ, годин	Більше 96 годин	24 години та менше[36]	Не повідомлена	3+
В'язні, поміщені до ізолятора, N (%)	8/72 (11)	64/72 (89%)[37]	Не повідомлена	3+

13.3.5. Від доказів до рекомендацій

Не враховуючи обмежених даних про заходи щодо вдосконалення лікування ЛТІ у в'язнів у США, даних належної якості у цій сфері було мало. Був знайдений незначний обсяг даних, які показали, що опитування є більш ефективним, ніж рентгенографія, при первинному скринінгу, але рентгенографія грудної клітки є кращим засобом для скринінгу пацієнтів з симптомами під час перебування у тюрмі.

Важливо підвищувати рівень поінформованості в'язнів, персоналу тюрем і медичних спеціалістів, працюючих у тюрмах і місцях утримання під вартою, про ознаки та симптоми ТБ.

Відсутність безперервного нагляду за переведенням в'язнів та їхнім звільненням розглядалася як істотна перешкода для завершення лікування, і тюремні медичні служби повинні взяти на себе відповідальність за впровадження відповідних заходів до переведення або звільнення в'язнів.

Існує ризик медикаментозної резистентності та можливість недотримання режиму лікування, тому для всіх в'язнів і осіб, утримуваних під вартою, рекомендується ДОТ.

Крім того, існує ризик для персоналу тюрем, тому рекомендується рівень гігієни праці, еквівалентний передбаченому для медичних працівників.

Існуюча практика – взяття трьох зразків мокротиння протягом 24 годин на мікроскопічні дослідження, у т.ч. ранковий зразок – підтримується у рекомендаціях.

[36] Зміна у протоколі щодо переходу від проби Манту до рентгенографії грудної клітки призвела до усунення періоду очікування інтерпретації результатів проби Манту

[37] У кінцевому підсумку тільки 7 з 16 в'язнів відповіли критеріям визначення випадку активного ТБ за обидва періоди

ГРН розглянула можливість скринінгу та вакцинації БЦЖ в установах для малолітніх правопорушників, але погодилася, що мала кількість випадків, які будуть виявлені, не може виправдати такий підхід.

13.3.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р146 Медичні працівники, які надають допомогу в'язням і особам, які утримуються під вартою, повинні знати про ознаки та симптоми активного ТБ (див. розділ 5.2). Туберкульозні служби повинні забезпечити, щоб обізнаність із цими ознаками та симптомами також заохочувалася серед в'язнів і персоналу тюрем. D(GPP)

Коментар робочої групи: *Інформування ув'язнених покладено на Державну пенітенціарну службу.*

Р147 Скринінг в'язнів на ТБ слід проводити:

- шляхом опитування при надходженні до тюремної системи; *D(GPP)потім*
- для осіб з ознаками та симптомами активного ТБ – за допомогою рентгенографії грудної клітки С та мікроскопії трьох зразків мокротиння, взятих протягом 24 годин, у т.ч. ранкового зразка (див. розділ 5.2). D(GPP)

Коментар робочої групи: *в Україні скринінг на ТБ проводяться усім ув'язненим.*

Р148 Усі в'язні, які проходять лікування від активного чи латентного ТБ, повинні отримувати ДОТ. D(GPP)

Р149 Тюремні медичні служби повинні мати процедури зв'язку та переведення, щоб забезпечити безперервність допомоги, перш ніж в'язень, який проходить лікування від ТБ, буде переведений до іншої тюрми. D(GPP)

Р150 Якщо в'язень проходить лікування від активного чи латентного ТБ, то тюремні медичні служби повинні якомога скоріше скласти план надзвичайних заходів на випадок дострокового звільнення, яке може бути здійснено безпосередньо у залі суду. Цей план повинен містити процедури клінічного спостереження і моніторингу лікування у майбутньому районі проживання, а також ураховувати можливість відсутності постійного місця проживання в'язня після звільнення. В'язню слід надати контактні дані призначеного куратора, який відвідуватиме та контролюватиме в'язня після звільнення і забезпечуватиме зв'язок між відповідними задіяними службами. D(GPP)

Р151 Персонал тюрем та інші працівники, які регулярно контактують з в'язнями (наприклад, інспектори з нагляду за умовно засудженими, працівники освіти та соціальні працівники), повинні проходити скринінг до прийняття на роботу та у процесі роботи на тому ж рівні, що й медичні працівники, контактуючі з пацієнтами (див. розділи 13.1 і 13.2). D(GPP)

14. Повідомлення та посилений нагляд

У цій главі викладені факти щодо національних систем збирання даних стосовно ТБ, які координуються і повідомляються Центром інфекційних захворювань НРА. Рекомендацій у цьому розділі немає; нагадуємо читачам, що повідомлення є вимогою закону.

14.1. Нагляд за туберкульозом

Нагляд за ТБ спрямований на отримання інформації, за якою можна вживати заходів для профілактики ТБ та боротьби з ним. Високоякісний нагляд, як визначено у Національному плані дій щодо ТБ, має на меті надання інформації, потрібної на місцевому, національному та міжнародному рівнях для:

- виявлення спалахів (та інших супутніх випадків) і спрямування невідкладних дій;
- моніторингу тенденцій та вимірювання захворюваності та резистентності до ПТП;
- обґрунтування політики;

- обґрунтування розвитку служб;
- моніторингу успішності програми боротьби з ТБ.

Нагляд також повинен бути спрямований на визначення характеристик груп населення, схильних до підвищеного ризику інфікування і захворювання, з метою належного націлювання роботи системи громадської охорони здоров'я і медичних служб.

Моніторинг поширеності інфекційних захворювань повинен бути складовою нагляду за ТБ. Проте, у країнах з низькою захворюваністю, високим рівнем імміграції та загальним охопленням БЦЖ обстеження щодо поширеності туберкульозної інфекції дуже важко проводити та інтерпретувати. Тому нагляд за ТБ ґрунтується в основному на показниках захворюваності на ТБ. Проте, він усе ж включає інформацію про смертність (виведену з висновків про причини смерті) як щорічні повідомлення про смертність від інфекційних захворювань (ПСІЗ) серед мешканців Англії та Уельсу (надаються Національним статистичним управлінням).

Інформація для звітів про випадки ТБ наразі основана переважно на передбачених законом повідомленнях (ПСІЗ), впроваджених у 1913 році, та системі посиленого нагляду за туберкульозом (ПНТ), введеній у 1999 році. У 2002 році в рамках ПНТ був запроваджений моніторинг результатів лікування. Інформація про туберкульозні ізоляти надходить з мережі MycobNet («Мережі мікобактеріального нагляду»), розробленої у 1994 році, яка збирає інформацію про всі ізоляти комплексу *M. tuberculosis,* підтверджену референс-центрами мікобактеріології, зокрема результатами дослідження видів і медикаментозної чутливості. Щорічно дані про випадки ТБ, що збираються в рамках ПНТ, зв'язуються на національному рівні з інформацією мережі MycobNet про первинні ізоляти з метою покращення повноти лабораторної інформації (у т.ч. результатів дослідження медикаментозної чутливості) про випадки ТБ.

Визначення випадків, використовуване для виявлення випадків, які мають відображатися у системі звітності (ПСІЗ і ПНТ), наведено нижче.

Нагляд за ТБ постійно розвивається з урахуванням інформаційних потреб на місцевому й національному рівнях, а також впровадження нових мікробіологічних та інформаційних технологій. Зараз розробляється ряд нових систем, зокрема національна база даних мікробіологічного типування штамів і національна база даних про випадки та спалахи ТБ (TBIOS); обидві ці бази розташовані у Центрі інфекційних захворювань HPA.

Про всі нові випадки ТБ (підтверджені культурою та інші випадки, ніж підтверджені культурою) має бути повідомлено. **Випадок, підтверджений культурою,** визначається як захворювання, підтверджене культуральним дослідженням через комплекс to *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis, M. bovis* або *M. africanum*). **Інший випадок, ніж підтверджений культурою**, визначається як випадок, який за відсутністю підтвердження культуральним дослідженням, відповідає наступним критеріям:

1) висновок клінічного спеціаліста про те, що клінічні та (або) рентгенографічні ознаки та (або) симптоми відповідають туберкульозу; та

2) рішення клінічного спеціаліста про лікування пацієнта повним курсом протитуберкульозної терапії.

Про осіб, які проходять превентивну ХП, не повідомляється у рамках ПСІЗ і ПНТ (але повідомлення може бути направлено листом, якщо ця інформація потрібна на місцевому рівні для аудиту послуг в інших цілей).

14.2. Передбачені законом повідомлення про інфекційні захворювання

В Англії, Уельсі та Північній Ірландії клініцист, який проводить діагностику, зобов'язаний за законом повідомляти про всі випадки клінічно діагностованого ТБ, незалежно від того, підтверджені вони мікробіологічним дослідженням або ні. Ця встановлена законом вимога про повідомлення про певні інфекційні захворювання була введена в дію у 1891 році, а у

1913 році до сфери її дії було включено ТБ. Повідомлення має направлятися місцевому відповідальному посадовцю, зазвичай КБІЗ. Цей спеціаліст регулярно подає дані до Центру інфекційних захворювань, де дані ПСІЗ обробляються та порівнюються.

Основна мета системи ПСІЗ – забезпечити оперативне виявлення можливих спалахів та епідемій, а не точність діагностики. З 1968 року все, що потрібно, - це клінічна підозра на інфекційне захворювання, яке підлягає повідомленню, але якщо клінічний діагноз ТБ потім виявляється неправильним, про це слід повідомити місцевому відповідному посадовцю. Дані з цієї системи є найбільш своєчасною наявною інформацією про випадки ТБ, але вони не є найбільш повними або найбільш достовірними. Ця сукупність даних дуже обмежена, й виникають помилки через проблеми з видаленням дубльованих пунктів і виключенням, шляхом зворотного повідомлення, випадків, де неправильно поставлено діагноз ТБ.

14.3. Посилений нагляд за туберкульозом в Англії, Уельсі та Північній Ірландії

ПНТ розпочався 1 січня 1999 р. в Англії та Уельсі, а наступного року – у Північній Ірландії. Його цілі полягають у безперервному наданні детальної та порівняльної інформації про епідеміологію ТБ, а також у забезпеченні виведення точніших оцінок тенденцій захворюваності на туберкульоз у підгрупах населення. ПНТ дає менш оперативну інформацію, ніж ПСІЗ, але в цій системі можна перевіряти та усувати дублювання випадків, результатом чого є точніша кількість зареєстрованих випадків, а також детальніша інформація про кожний випадок. Мінімальний набір даних про кожний випадок зараз включає деталі повідомлення та демографічну, клінічну й мікробіологічну інформацію. Клініцисти повідомляють про випадки захворювання місцевим координаторам ПОЗ, а потім через регіональні підрозділи НРА – Центру інфекційних захворювань НРА у Коліндейлі. У більшості регіонів/країн дані ПНТ збираються у паперовій формі, вводяться на місцевому рівні або на регіональному рівні, а потім імпортуються до національної бази даних. Точна процедура змінюється залежно від ПОЗ або регіону. Наприклад, у Лондоні ці дані збираються через Інтернет-реєстр. ПНТ передбачає щорічний коригований аналіз звітів за віком, статтю, етнічною групою, країною народження, осередком захворювання і регіоном.

14.4. Моніторинг результатів лікування в Англії, Уельсі та Північній Ірландії

Нагляд за результатами лікування – необхідний інструмент для визначення ефективності національної роботи з боротьби з ТБ, який дозволяє побачити частку пацієнтів, які завершують лікування, які помирають, які мають ускладнення, що призводять до змін у медикаментозній терапії або її продовження, та щодо яких втрачається можливість спостереження ще до закінчення лікування.

Нагляд за результатами лікування ТБ – останній компонент системи ПНТ, який почав працювати, після пілотного етапу, у січні 2002 року щодо випадків ТБ, зареєстрованих у 2001 році. Інформація про результати лікування збирається по всіх випадках ТБ, зареєстрованих протягом 12 місяців з початку лікування або з моменту повідомлення, якщо дата початку лікування невідома.

Коментар робочої групи: *в Україні є систематизована модель моніторингу та оцінки результатів лікування за показниками когортного аналізу.*

14.5. Мережа MycobNet (Великобританія)

Мережа мікобактеріального нагляду Великобританії (MycobNet) була розроблена у 1994 р. у відповідь на потребу в ефективній інформації про характеристики чутливості до антибіотиків хворих на ТБ. Зразок, узятий у пацієнта, перевіряється у лабораторії місцевої лікарні; якщо виявляються мікобактерії або підозра на них, зразок направляється в один із семи регіональних референс-центрів мікобактеріології для подальшого дослідження.

Зібрана інформація про ізоляти, виявлені як комплекс *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis, M. bovis* або *M. africanum),* обробляється за допомогою MycobNet у Центрі інфекційних захворювань НРА; вона включає інформацію про види, результати визначення медикаментозної чутливості, деякі демографічні та клінічні дані. Ця інформація

використовується для моніторингу тенденцій медикаментозної резистентності у хворих на ТБ і є основою для нагляду за захворюванням на *M. bovis* у людей.

Коментар робочої групи:

САНАТОРНЕ ЛІКУВАННЯ

Система надання протитуберкульозної допомоги в Україні передбачає етапність та спадкоємність. Одним із таких етапів є лікування в умовах санаторію, що дає змогу контролювати прийом препаратів (ДОТ) та здійснювати загальне оздоровлення, підвищення опірності організму до туберкульозної інфекції та проводити лікування супутніх захворювань, тобто загальну реабілітацію. Санаторне лікування здійснюється у відповідності до Наказу МОЗ України від 30.04.2009 «Про порядок направлення на санаторне лікування хворих на туберкульоз та осіб із груп ризику»

Санаторне лікування є важливим етапом лікування хворих на ТБ, осіб із ЛТІ та реабілітації осіб із різними проявами туберкульозної інфекції. Воно здійснюється в місцевих спеціалізованих санаторних закладах та санаторіях, підпорядкованих безпосередньо МОЗ України.

Існуючий в Україні порядок направлення на санаторне лікування хворих на ТБ та осіб із груп ризику регламентує процедуру відбору, направлення на санаторне лікування вищевказаних осіб відповідно до медичних показань із метою забезпечення ефективності медичної реабілітації, тривалості та стійкості її результатів та процедуру видачі путівок до санаторіїв протитуберкульозного профілю, які перебувають у сфері управління МОЗ України.

Потреба в санаторному лікуванні хворих на ТБ та осіб із груп ризику визначається лікуючим лікарем (фтизіатром, дитячим фтизіатром стаціонару, диспансеру, кабінету) за місцем диспансерного нагляду відповідно до медичних показань.

На санаторне лікування направляються хворі на ТБ та особи із груп ризику для відновлення або підтримання стану здоров'я, медичної реабілітації, відновлення працездатності та запобігання інвалідності, закріплення результатів лікування, що досягнуті на попередньому етапі, або продовження контрольованої ХТ при недостатньо тривалому стаціонарному лікуванні хворого, запобігання рецидиву ТБ, лікування супутніх захворювань, підвищення опірності організму, включення природно-кліматичних факторів до комплексу лікувальних заходів за несприятливих для хворого клімато-екологічних умов за місцем проживання, проведення хірургічних втручань у санаторіях, де є хірургічні відділення.

Хворі на активний ТБЛ у поєднанні з позалегеневими локалізаціями активного ТБ направляються в санаторії з урахуванням тяжкості процесу відповідної локалізації.

Хворі на ВДТБ направляються на санаторне лікування після попереднього стаціонарного етапу лікування, за винятком дорослих, хворих на вогнищевий ТБ без деструкції та бактеріовиділення.

Інші хворі за відсутності протипоказань для санаторного лікування, а також особи всіх вікових груп із неактивним ТБ та інші, віднесені до 5-ї клінічної та диспансерної категорії обліку хворих (групи 5.2, 5.4, 5.5), направляються в санаторії без попереднього стаціонарного лікування.

Термін перебування хворого в санаторії визначається ЛКК санаторію за медичними (форма і фаза туберкульозного процесу, обтяжуючі фактори, у тому числі супутня патологія, тривалість і результати попереднього лікування) та соціальними (умови проживання, харчування, умови праці) показаннями з урахуванням рекомендацій протитуберкульозного диспансеру, який направив хворого на санаторне лікування.

Основні завдання діяльності дитячого санаторію

Проведення комплексу профілактичних і лікувальних заходів дітям із груп підвищеного ризику захворювання на ТБ, спрямованих на запобігання їх захворювання на ТБ, у тому числі тих, що контактують із хворими на ТБ.

Ізоляція дітей із вогнищ туберкульозної інфекції.

Лікування супутніх захворювань у дітей із груп підвищеного ризику захворювання на ТБ.

Проведення профілактичних і реабілітаційних заходів особам, вилікуваним від ТБ, або особам, що одержали стаціонарну спеціалізовану допомогу, у тому числі тих, які потребують доліковування.

Проведення основного курсу лікування дітей із малими і згасаючими формами активного ТБ.

Проведення діагностичних заходів для виявлення ТБ у дітей.

Проведення санітарно-просвітньої роботи, пропаганда здорового способу життя.

Забезпечення навчально-виховної роботи відповідно до діючого законодавства в сфері освіти.

15. Пріоритети подальших досліджень

Рекомендація щодо досліджень 1

Діагностично-якісне дослідження з метою оцінити, чи є ГІТ прийнятними для пацієнтів і більш ефективними, ніж туберкулінові шкірні тести, для: - прогнозування наступного розвитку активного ТБ; *або* - діагностування або виключення наявності активного ТБ; - новоприбулих з країн з високою захворюваністю на ТБ; - медичних працівників; - дітей у районах високого ризику, яким не була зроблена неонатальна вакцинація БЦЖ; - осіб, контактуючих з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння; - ВІЛ-позитивних пацієнтів.	
Популяція	- Нові іммігранти з країн з високою захворюваністю на ТБ; - медичні працівники; - діти у районах високого ризику, яким не була зроблена неонатальна вакцинація БЦЖ; - особи, контактуючі з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння; - ВІЛ-позитивні пацієнти.
Захід втручання	Гамма-інтерферон-тести
Порівняння	Туберкулінові шкірні тести
Результат	Наступний розвиток активного ТБ. Якісний результат щодо прийнятності для пацієнта.

Рекомендація щодо досліджень 2

Кластерне РКД ДОТ у порівнянні з самостійним лікуванням латентного і/або активного ТБ слід провести у групі британського населення. Дослідження слід спрямувати на бездомних та осіб, у яких в анамнезі є недотримання режиму лікування, алкоголізм, наркоманія або психічне захворювання.	
Популяція	Бездомні, особи, у яких в анамнезі є недотримання режиму лікування, алкоголізм, наркоманія або психічне захворювання
Захід втручання	ДОТ
Порівняння	Самостійне лікування
Результат	Показники завершення лікування, вилікування і рецидивів

Рекомендація щодо досліджень 3

Необхідно провести дослідження серед осіб, визначених шляхом скринінгу новоприбулих (див. п. 12.7) як такі, що мають позитивні результати проби Манту та ГІТ, щоб виробити кращі оцінки економічної ефективності скринінгу та лікування ЛТІ у цій популяції. Це могло б виявити фактори схильності цих осіб до розвитку активного ТБ, щоб можна було розробити ефективніші цільові програми лікування ЛТІ.	
Популяція	Новоприбулі з ЛТІ
Захід втручання	Скринінг і лікування ЛТІ.
Порівняння	Не застосовне
Результат	Фактори ризику розвитку активного ТБ та економічна ефективність скринінгу та лікування ЛТІ (ф.ст./РЖСЯ)

Рекомендація щодо досліджень 4

Дослідження «випадок-контроль» для порівняння осіб, в яких розвився активний або латентний ТБ, з особами, в яких він не розвився, та для порівняння часток осіб у кожній групі, які були до того вакциновані, й часу після вакцинації. Мета полягатиме у виведенні покращених оцінок захисної ефективності та тривалості захисту БЦЖ.	
Популяція	Пацієнти, які відповідають критеріям вакцинації БЦЖ (це можуть бути новонароджені, контактуючі особи, медичні працівники, нові іммігранти, діти шкільного віку)
Захід втручання	БЦЖ
Порівняння	Відсутність БЦЖ
Результат	Розвиток активного ТБ. Можливо, розвиток ЛТІ за результатами ГІТ (для уникнення впливу БЦЖ на пробу Манту)

Рекомендація щодо досліджень 5

Дослідження для визначення оцінок якості життя осіб з ТБ (як з активним захворюванням, так і з латентною інфекцією), у т.ч. побічних ефектів лікування, за допомогою відповідного інструменту визначення якості життя. Це покращить прийняття економічних рішень упродовж усього періоду догляду щодо ТБ.	
Популяція	Особи з захворюванням на ТБ або латентною інфекцією
Захід втручання	Інструмент визначення якості життя
Порівняння	Немає
Результат	Оцінка якості життя (одинична оцінка стану здоров'я)

Рекомендація щодо досліджень 6

Необхідно провести дослідження для визначення того, чи є відстеження контактів ефективнішим (з точки зору визначення випадків латентної інфекції та активного ТБ) серед осіб, які контактують з пацієнтом з підтвердженим ТБ удома, ніж серед бездомних, які контактують з таким пацієнтом (у т.ч. тих, які мешкають у відкритих притулках для бездомних)	
Популяція	• хворі на ТБ легень з позитивним мазком • хворі на ТБ легень з негативним мазком • хворі на позалегеневий ТБ
Захід втручання	Скринінг осіб, які контактують з хворим удома
Порівняння	Скринінг бездомних, які контактують з хворим
Результат	Показники виявлення випадків ЛТІ та активного захворювання на ТБ серед контактуючих осіб, які пройшли скринінг

Рекомендація щодо досліджень 7

Необхідно провести дослідження для визначення того, чи забезпечують схеми направлення у порту прибуття зі стимулами для проходження скринінгу виявлення більшої кількості випадків ЛТІ та активного захворювання на ТБ у новоприбулих, ніж схеми направлення у порту прибуття без стимулів	
Популяція	Нові іммігранти з країн з високою захворюваністю на ТБ (40 випадків на 100 тис.)
Захід втручання	Направлення у порту прибуття зі стимулами для проходження скринінгу
Порівняння	Направлення у порту прибуття без стимулів для проходження скринінгу
Результат	Показники виявлення випадків ЛТІ та активного ТБ в інтервенційній групі та групі порівняння

Рекомендація щодо досліджень 8

Необхідно провести дослідження для визначення того, чи забезпечують стимули для проходження скринінгу шляхом рентгенографії грудної клітки краще охоплення бездомних або чи виявляють вони більше випадків ЛТІ та активного ТБ, ніж схеми без стимулів	
Популяція	Особи, які мешкають у тимчасовому житлі або притулках та вуличні бездомні
Захід втручання	Запрошення із стимулами для проходження скринінгу шляхом рентгенографії грудної клітини
Порівняння	Запрошення без стимулів для проходження скринінгу шляхом рентгенографії грудної клітини
Результат	Показники виявлення випадків ЛТІ та активного ТБ в інтервенційній групі та групі порівняння

Інші можливі рекомендації щодо досліджень

Нижче наведені інші теми, де бракує доказової бази й де нові дослідження могли сприяти вдосконаленню майбутніх настанов. Вони не розвинені тією мірою, що наведені вище вісім пріоритетів.

• Багатоцентрове РКД пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим туберкульозним менінгітом для порівняння ХТ тривалістю 6-11 місяців та лікування тривалістю 12 місяців з метою встановити, чи впливає різна тривалість лікування на смертність і залишкову непрацездатність.

• Ефективність професійної підготовки кураторів хворих на ТБ, наприклад, методами мотиваційних інтерв'ю.

• РКД в'язнів, які лікуються від захворювання на ТБ або ЛТІ та достроково звільнюються, з метою оцінити, чи є плани надзвичайних заходів економічно ефективними та чи покращують вони показники завершення лікування, вилікування і рецидивів.

• Чи є відстеження контактів за допомогою одного методу (наприклад, скринінгу та спостереження за контактуючими особами вдома) ефективнішим, ніж відстеження контактів іншим методом (наприклад, скринінгу та спостереження за контактуючими особами в клініці) для виявлення випадків латентної інфекції та активного захворювання на ТБ серед дорослих і дітей, які контактують у побуті з хворими на підтверджений ТБ?

• Яким є вплив скринінгу осіб, які мають випадкові (з низьким ризиком зараження) та близькі (з високим ризиком зараження) контакти з хворими на підтверджений ТБ, на показники виявлення випадків ЛТІ та активного ТБ?

• Чи виявляє скринінг осіб, контактуючих з пацієнтами в одному лікарняному блоці з хворим на ТБ з позитивним мазком, більше випадків ЛТІ та активного захворювання порівняно зі скринінгом інших осіб, контактуючих з пацієнтами в одному відділенні лікарні?

Був запропонований ряд досліджень у сферах, не охоплених настановою, тому доказова база для цих сфер не відома. Це:

• дослідження для вивчення факторів ризику негативних наслідків ТБ (смерті, набутої резистентності та непроходження спостереження);

• дослідження щодо затримок з боку пацієнта та затримок у наданні медичної допомоги з метою визначити, як можна скоротити термін інфективності хворих на активний ТБ;

• діагностичне дослідження ефективності ГІТ для підтвердження активного ТБ, не пов’язаного з органами дихання, у випадках, коли інші тести не дають переконливих результатів;

• дослідження того, чи є ГІТ ефективнішими за рентгенографію грудної клітки для виявлення випадків активного ТБ у нових іммігрантів, які проходять скринінг на ТБ.

Коментар робочої групи:
ВООЗ 2008 р.: WHO. Guidelines for programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402

ДОДАТОК 1

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ПРЕПАРАТИ

АМІКАЦИН (Am)	
КЛАС: АМІНОГЛІКОЗИДИ	
Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Бактерицидний препарат**: інгібує синтез білка шляхом порушення рибосомальної функції; менш ефективний в кислому середовищі та внутрішньоклітинно; інгібує транслокацію пептіділ-тРНК та синтез білка, не метаболізується в печінці; виводиться в незмінному вигляді нирками.
Форма випуску та дозування	Амікацин сульфат, порошок для ін'єкцій; 50 мг та 100 мг. Оптимальна доза – 15–20 мг на кг маси тіла, зазвичай 1,0 г – 750 мг щоденно або 5–6 днів на тиждень внутрішньом'язево. Зміна місця ін'єкції попереджає виникнення локального дискомфорту. Якщо необхідно, можливе призначення у вказаній дозі 2 або 3 рази на тиждень протягом фази подовження з моніторингом побічних ефектів.
Зберігання	Зберігають при кімнатній температурі.
Оральна абсорбція	Немає оральної абсорбції. Внутрішньом'язева абсорбція може бути сповільнена, якщо препарат вводити в одне і те ж саме місце.
Розподіл, пенетрація в СМР	Проникає в СМР тільки при менінгітах.
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: безпечність класу D. Дані про уроджені дефекти при призначенні амікацину відсутні. Токсичність на VIII пару нервів плода добре відома від інших аміноглікозидів і може бути очікувана від амікацину. Тільки сліди амікацину були визначені у грудному молоці. Може призводити до порушення нормальної мікрофлори кишечнику у немовлят. **Ниркові хвороби:** застосовувати з обережністю. У пацієнтів з нирковою недостатністю слід проводити моніторинг рівню препарату в крові. Зміна інтервалу призначення (12–15 мг на кг маси тіла 2 або 3 рази на тиждень) рекомендується, якщо кліренс креатиніну становить менше 30 мл на хвилину або пацієнт знаходиться на гемодіалізі. **Хвороби печінки:** не викликає гепатотоксичних реакцій. Безпечний при тяжких захворюваннях печінки. Проте в цих випадках препарат слід призначати з обережністю – в деяких пацієнтів хвороба може швидко прогресувати з гепаторенальним синдромом.
Побічні реакції	**Часті:** біль в місті ін'єкції, протеїнурія, гіпокаліємія, гіпомагнезємія. **Рідкі:** вестибулоототоксичність (зниження слуху дозозалежне від кумулятивної і пікової концентрації, ризик підвищується при нирковій недостатності, зміни можуть бути незворотними), нефротоксичність (дозозалежна від кумулятивної і пікової концентрації, ризик підвищується при нирковій недостатності, зміни часто незворотні), переферична нейропатія, висипка на шиї, вестибулярна токсичність (нудота, блювота, запаморочення, атаксія, ністагм), еозінофілія. Ототоксичність потенціюється деякими діуретиками (особливо салуретиками), похилим віком, тривалим призначенням. Посилює ефект недеполяризуючих міорелаксантів. Пеніциліни: антагонізм in vitro.

Медикаментозні взаємодії	**Салуретики** (буметадін, фурасемід, етакрілова кислота). Сумісне призначення з аміноглікозидами може призвести до кумуляції ототоксичності. Ототоксичність дозозалежна і може посилюватися при нирковій недостатності, часто незворотня. Уникати сумісного призначення. Якщо призначаються сумісно слід пристосовувати дозу у пацієнтів з нирковою недостатністю і проводити моніторинг ототоксичності. **Недеполяризуючі міорелаксанти** (тубокурарін, галамін триетіодид: можливо посилення дії недеполяризуючих міорелаксантів, що може призвести до респіраторного дістресу. **Нефротоксичні препарати (амфотеріцин В):** додаткова нефротоксичність. **Пеніциліни**: in vitro інактивація. Не змішувати перед введенням.
Протипоказання	Вагітність. Гіперчутливість до аміноглікозидів. Обережно застосовувати у хворих з захворюваннями нирок, печінки та ураженням вестибулярного апарату та слуху.
Моніторинг	Щомісячне визначення рівня креатиніна і натрію у пацієнтів з низьким ризиком побічних реакцій (молодий вік, відсутність супутніх захворювань), 2–4 рази на місяць у пацієнтів з високим ризиком побічних реакцій (похилий вік, діабет, ВІЛ-інфекція, ниркова недостатність). Якщо визначають низький рівень натрію, необхідно визначати рівень магнію і кальцію. Аудіометрію на початку лікування і щомісячно проводять у пацієнтів з високим ризиком.
Симптоми, серйозних побічних реакцій	– Порушення слуху – Запаморочення – Висипка на шкірі, набряк Квінке – Порушення дихання – Зменшення сечовиділення – Набряк,біль, почервоніння в місці ін’єкції – М’язова слабкість, посмикування або скорочення м’язів

ГАТІФЛОКСАЦИН (Gfx)	
КЛАС: ФТОРХІНОЛОНИ	
Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Має бактерицидну дію** у відношенні МБТ: блокує субодиницю А ДНК-гірази, яка відповідальна за синтез бактеріальної ДНК. Немає перехресної резистентності з іншими ПТП. Має неповну перехресну резистентність із офлоксацином. Виводиться в незмінному вигляді із організму нирками, менше ніж 1,0 % метаболізується, 5,0 % виділяється в незмінному вигляді та виводиться з фекаліями.
Форма випуску та дозування	Таблетки 200 мг, 400 мг № 4, 5, 10, 20; розчин для інфузій 400 мг флакони 40 мл, 50, 100, 200 мл № 1, 10. Звичайна доза 400 мг на добу.
Зберігання	Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С) в герметичних контейнерах
Оральна абсорбція	Швидко абсорбується в шлунково-кишковому тракті (96,0 %). Протягом 4 годин не приймати з лікарськими засобами, які містять залізо, магній, цинк, вітаміни, діданозін, сукральфат. Немає взаємодії з молоком і молочними продуктами, кальцієм.
Розподіл, пенетрація в	Добре проникає в більшість рідин та тканин організму, в СМР. В високих концентраціях накопичується в нирках, жовчному міхурі,

СМР	органах сечостатевої системи, печінці, легенях, простаті, фагоцитах, сечі, мокротиння, жовчі, шкірі, жировій тканині, м'язах, костях, хрящах. Проникає в амнеотичну рідину, молоко.
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: безпечність класу С. Концентрація препарату в амніотичній рідині, молоці, майже така, як в крові. Не рекомендується під час годування груддю через потенціальний ризик артропатії. Арторопатія з ерозією хрящів встановлена на тваринних моделях. **Ниркові хвороби:** дозу гатіфлоксацину необхідно зменшувати в пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв., рекомендована доза 400 мг 3 рази на тиждень.
Побічні реакції	**Часті:** зазвичай добре переноситься. **Рідкі –** вплив на шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея); вплив на ЦНС (головний біль, запаморочення, сонливість, погані сновидіння), фототоксичність; тендовагініти; артропатія; алергічні реакції (висипки на шкірі). **Поодинокі:** розрив Ахіллова сухожилля; кристалурія; вплив на кров (тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія)
Медикаментозні взаємодії	Оскільки гатіфлоксацин потенційно може подовжувати інтервал QT його не призначають пацієнтам, які отримують антиаритмічні препарати. Не слід поєднувати з препаратами, які мають такий самий ефект (астемізол, терфенадін, ерітроміцин, фентамідін, фенотіазини, трициклічні антидепресанти). **Сукральфат:** знижує абсорбцію фторхінолонів за рахунок зв'язування з солями алюмінію, які містить сукральфат. **Антациди** (магній, алюміній, кальцій, алюмінієво-магнієвий комплекс, що міститься в діданозіні): зв'язується з фторхінолонами, що знижує їх абсорбцію та клінічну ефективність **Пробенецид:** взаємодіє з гатіфлоксацином під час канальцевої секреції, що може приводити до підвищення концентрації ципрофлоксацину в плазмі крові на 50,0 % **Вітаміни і мінерали**, які містять дівалентні та тривалентні катіони, такі як цинк, залізо: формують комплекс з фторхінолонами та знижують їх абсорбцію. **Мексілетин**: фторхінолони можуть пригнічувати цитохром Р450 1А2, що призводить до підвищення концентрації мексілетину. **Варфарін**: були клінічні повідомлення про посилення антикоагулянтного ефекту варфаріну.
Протипоказання	Індивідуальна підвищена чутливість до препарату, вагітність, годування груддю.
Моніторинг	Не потребує спеціального лабораторного моніторингу.
Симптоми, серйозних побічних реакцій	– Біль, набряк, розрив сухожиль, м'язів – Висипка на шкірі, кропивниця – Діарея – Пожовтіння шкіри та склер – Тривога, депресія

ЕТІОНАМІД (Eto) **ПРОТІОНАМІД (Pto)**
КЛАС: ГРУПА КАРБОТІОНАМІДІВ, ДЕРИВАТ ІЗОНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ

Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Має бактеріостатичну дію**: тіамід ізонікотинової кислоти, тому за структурою та антибактеріальними властивостям близький до ізоніазиду; менш активний, ніж ізоніазид щодо збудників ТБ, виявляє дію на штами МБТ, резистентних до ізоніазиду; механізм дії пов'язаний з блокадою синтезу міколевої кислоти у МБТ, тому діє туберкулостатично; мінімальна пригнічувальна концентрація відносно збудників ТБ становить 0,6 мг/л; під час лікування туберкулостатична активність препарату зменшується; метаболізується в печінці до S-оксиду, який сам може виявляти туберкулостатичну активність; виводиться з сечею та фекаліями; $T_{1/2}$ - 2 - 3 год.
Форма випуску та дозування	Таблетки, вкриті оболонкою, по 0,25 г. Слід приймати разом з їжею, запиваючи невеликою кількістю води. Дорослим і дітям старше 14 років призначають у початковій дозі 250 мг, 1 раз на добу; через 5 днів дозу збільшують до 500 мг на добу, ще через 5 днів – до 750-1000 мг на добу, в 3-4 прийоми. Максимальна добова доза – 1 г.
Зберігання	Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С) в герметичних контейнерах.
Оральна абсорбція	100,0 % абсорбується в шлунково-кишковому тракті, при захворюваннях цієї системи абсорбція може знижуватись.
Розподіл, пенетрація в СМР	Добре розподіляється в тканинах організму: концентрація в крові і тканинах приблизно однакова, дуже добре проникає в СМР (визначають 80-100,0 % препарату від його концентрації в сироватці, при менінгітах концентрація підвищується).
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: безпечність класу С. На тваринних моделях доведена тератогенність. При годуванні груддю у немовлят можуть спостерігатися побічні ефекти, властиві для етіонаміду. **Ниркові хвороби:** дозу етіонаміду необхідно помірно зменшити в пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв., рекомендована доза 250 мг/день щоденно або 500 мг щоденно. **Хвороби печінки:** не призначають пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки. **Порфірія:** не застосовують у хворих з порфірією.
Побічні реакції	**Часті:** шлунково-кишковий тракт – стоматит, гіперсалівація, металевий присмак у роті, зменшення апетиту, біль у животі, нудота, блювання, діарея, порушення функції печінки, анорексія, зменшення маси тіла. Побічні реакції дозозалежні. Половина пацієнтів не переносять дозу 1 г. Зменшити шлунково-кишкові побічні реакції можна за рахунок зменшення дози. **Рідкі:** ЦНС та периферична нервова система – неврит, головний біль, слабкість, психоз; ендокринна система – гіпоглікемія, гіпотиреоїдизм. **Поодинокі:** порушення зору (неврит зорового нерву, діплопія), ортостатична гіпотензія, тромбоцитопенія, імпотенція, генікомастія, гіповітаміноз B_6.
Медикаментозні взаємодії	**Циклосерин:** посилення побічної дії на нервову систему . **Ізоніазид:** посилення побічної дії на нервову систему. **Алкоголь:** підвищує частоту психотичних реакцій. **ПАСК:** підвищує частоту гепатотоксичних реакцій, що потребує моніторингу ферментів печінки; гіпотиреоїдизм при поєднаному призначенні.

Протипоказання	Гіперчутливість до етіонаміду. Тяжкі захворювання печінки.
Моніторинг	Офтальмологічне обстеження перед призначенням препарату та періодично протягом його прийому. Періодичне визначення функції щитовидної залози. У хворих на цукровий діабет може викликати напади гіпоглікемії. Попередній та регулярний моніторинг функції ферментів печінки протягом прийому препарату.
Симптоми, серйозних побічних реакцій	– Будь-які порушення зору: біль, зниження зору, порушення сприйняття кольору. – Заніміння кінцівок, парестезії – Депресія або агресивність – Іктеричність шкіри – Темна сеча – Нудота, блювота – Головокружіння

КАНАМІЦИН (Km)	
КЛАС: АМІНОГЛІКОЗИДИ	
Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Бактерицидний препарат**: інгібує синтез білку шляхом порушення рибосомальної функції; менш ефективний в кислому середовищі та внутрішньоклітинно; інгібує транслокацію пептіділ-тРНК та синтез білку, не метаболізується в печінці; виводиться в незмінному вигляді нирками.
Розподілення	Розподіляється в позаклітковинній рідині, високі концентрації визначають в абсцесах, асцитичній, перикардіальній, плевральній, синовіальній, перитонеальній рідинах, лімфі. Майже не проникає в жовч, бронхіальний секрет, мокротиння.
Форма випуску та дозування	Порошок для приготування ін'єкційного розчину, флакони 1,0 г № 1, 50, 500; розчин для ін'єкцій 500 мг, ампули 2 мл № 10. Дозування 15 мг/кг на добу.Звичайна доза 1 г щоденно внутрішньом'язево.
Зберігання	Зберігають при кімнатній температурі, розведений розчин необхідно використати в той же день.
Оральна абсорбція	Немає оральної абсорбції.
Розподіл, пенетрація в СМР	Проникає в СМР тільки при менінгітах.
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: безпечність класу D. Дані про уроджені дефекти при призначенні канаміцину відсутні. Токсичність на VIII пару нервів плода. Сліди канаміцину були визначені у грудному молоці. **Ниркові хвороби:** застосовувати з обережністю. У пацієнтів з нирковою недостатністю слід проводити моніторинг рівню препарату в крові. Зміна інтервалу призначення (12–15 мг на кг маси тіла 2 або 3 рази на тиждень) рекомендується, якщо кліренс креатиніну становить менше 30 мл на хвилину або пацієнт знаходиться на гемодіалізі. **Хвороби печінки:** не викликає гепатотоксичних реакцій. Безпечний при тяжких захворюваннях печінки. Проте в цих випадках препарат слід призначати з обережністю – в деяких пацієнтів хвороба може швидко прогресувати з гепаторенальним синдромом.
Побічні реакції	**Часті:** біль в місті ін'єкції, протеїнурія, гіпокаліємія, гіпомагнезємія.

	Рідкі: вестибулоототоксичність (зниження слуху дозозалежне від кумулятивної і пікової концентрації, ризик підвищується при нирковій недостатності, зміни можуть бути незворотними), нефротоксичність (дозозалежне від кумулятивної і пікової концентрації, ризик підвищується при нирковій недостатності, зміни часто незворотні), периферична нейропатія, висипка на шиї, вестибулярна токсичність (нудота, блювота, запаморочення, атаксія, ністагм), еозинофілія. Ототоксичність потенціюється деякими діуретиками (особливо салуретиками), похилим віком, тривалим призначенням. Посилює ефект недеполяризуючих міорелаксантів. Пеніциліни: антагонізм *in vitro.*
Медикаментозні взаємодії	**Салуретики** (буметадін, фурасемід, етакрілова кислота). Сумісне призначення з аміноглікозидами може призвести до кумуляції ототоксичності. Ототоксичність дозозалежна і може посилюватися при нирковій недостатності, часто незворотня. Уникати сумісного призначення. Якщо призначаються сумісно слід пристосовувати дозу у пацієнтів з нирковою недостатністю і проводити моніторинг ототоксичності. **Недеполяризуючі міорелаксанти** (тубокурарін, галамін триетіодид: можливо посилення дії недеполяризуючих міорелаксантів, що може призвести до респіраторного дістресу. **Нефротоксичні препарати (амфотеріцин В):** додаткова нефротоксичність. **Пеніциліни:** *in vitro* інактивація. Не змішувати перед введенням.
Протипоказання	Вагітність. Гіперчутливість до аміноглікозидів. Обережно застосовувати у хворих з захворюваннями нирок, печінки та ураженням вестибулярного апарату та слуху.
Моніторинг	Щомісячне визначення рівня креатиніна і натрію у пацієнтів з низьким ризиком побічних реакцій (молодий вік, відсутність супутніх захворювань), 2–4 рази на місяць у пацієнтів з високим ризиком побічних реакцій (похилий вік, діабет, ВІЛ-інфекція, ниркова недостатність). Якщо визначають низький рівень натрію, необхідно визначати рівень магнію і кальцію. Аудіометрію на початку лікування і щомісячно проводять у пацієнтів з високим ризиком.
Симптоми, серйозних побічних реакцій	– Порушення слуху – Запаморочення – Висипка на шкірі, набряк Квінке – Порушення дихання – Зменшення сечовиділення – Набряк, біль, почервоніння в місці ін’єкції – М’язова слабкість, посмикування або скорочення м’язів

КАПРЕОМІЦИН (Cm)	
КЛАС: ЦИКЛІЧНІ ПОЛІПЕПТИДИ	
Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Бактерицидний препарат**: капреоміцин має іншу хімічну структуру, ніж аміноглікозиди, але механізм антибактеріальної дії схожий. Поліпептиди інгібують транслокацію пептіділ-тРНК та синтез білку. Не має перехресної резистентності з аміноглікозидами. 50–60 % препарату екскретується шляхом клубочкової фільтрації, у невеликих кількостях – з жовчю).
Форма випуску	Капреоміцин сульфат, стерильний білий порошок для приготування

та дозування	розчину для ін’єкцій по 1 г у флаконах. Дозування: 15–20 мг/кг на добу. Звичайна доза 1 г щоденно. Якщо необхідно, можливе призначення у вказаній дозі 2 або 3 рази на тиждень протягом фази подовження з моніторингом побічних ефектів.
Зберігання	Після розведення розчин зберігають не більше 24 год у холодильнику.
Оральна абсорбція	Немає оральної абсорбції. Внутрішньом’язева абсорбція може бути сповільнена, якщо препарат вводити в одне і те ж саме місце.
Розподіл, пенетрація в СМР	Проникає в СМР тільки при менінгітах.
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: При прийомі капреоміцину спостерігалась менша кількість випадків ототоксичності, ніж при застосуванні аміноглікозидів, немає даних про вплив капреоміцину на орган слуху у плода. Категорія С. Досліди на тваринах показали тератогенний вплив препарату ("хвилясті ребра", коли призначали дозу, яка перевищувала терапевтичну дозу людини в 3,5 рази). Не призначати при вагітності. Концентрація у грудному молоці невідома. **Ниркові хвороби:** застосовувати з обережністю. У пацієнтів з нирковою недостатністю слід проводити моніторинг рівню препарату в крові. Зміна інтервалу призначення (12–15 мг на кг маси тіла 2 або 3 рази на тиждень) рекомендується, якщо кліренс креатиніну становить менше 30 мл на хвилину або пацієнт знаходиться на гемодіалізі. **Хвороби печінки:** не викликає гепатотоксичних реакцій. Безпечний при тяжких захворюваннях печінки. Проте, в цих випадках препарат слід призначати з обережністю – в деяких пацієнтів хвороба може швидко прогресувати з гепаторенальним синдромом.
Побічні реакції	**Часті:** нефротоксичність (20–25 %), канальцева дисфункція, азотемія, протеїнурія, кропив’янка або дрібнопухирчаста висипка на шкірі. **Рідкі:** ототоксичність, електролітні порушення (зменшення рівня кальцію, магнію та калію у крові); біль, затвердіння та стерильні абсцеси в місцях ін’єкції.
Медикаментозні взаємодії	Уникати поєднання з недеполяризуючими міорелаксантами. Якщо поєднання капреоміцину з недеполяризіючим міорелаксантом необхідне, то призначати міорелаксант необхідно з мінімальної дози та контролювати нервово-м’язову функцію. Уникати сумісного застосування з іншими нефро- або ототоксичними препаратами. Нервово-м’язова блокада спостерігалась при сумісному застосуванні інших поліпептидних антибіотиків з недеполяризуючими міорелаксантами, але повідомлень про поєднане застосування цих засобів з капреоміцином не було.
Протипоказання	Пацієнти з гіперчутливістю до капреоміцину. Обережно застосовувати у хворих з захворюваннями нирок та ураженням вестибулярного апарату та слуху.
Моніторинг	Щомісячне визначення рівня креатиніну і натрію у пацієнтів з низьким ризиком побічних реакцій (молодий вік, відсутність супутніх захворювань), 2–4 рази на місяць у пацієнтів з високим ризиком побічних реакцій (похилий вік, діабет, ВІЛ-інфекція, ниркова недостатність). Якщо визначають низький рівень натрію, необхідно визначати рівень магнію і кальцію. Електролітний дисбаланс більш виражений при призначенні капреоміцину, ніж при призначенні інших ін’єкційних препаратів. Аудіометрію на початку лікування і щомісячно проводять у пацієнтів з високим ризиком побічних реакцій.
Симптоми, серйозних	– Висипка на шкірі – Зменшення сечовиділення

побічних реакцій	– Лихоманка або гіпотермія – Порушення дихання – Посмикування або скорочення м’язів – Порушення слуху – Набряк,біль, почервоніння в місці ін’єкції

КЛОФАЗИМІН (Cfz)	
КЛАС: АМІНОГЛІКОЗИДИ	
Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Має бактериостатичну дію** по відношенню до M. leprae, активний *in vitro* проти M. tuberculosis. Клінічна ефективність проти M. tuberculosis не доведена в рандомізованих дослідженнях. Клофазимін зв’язується з ДНК МБТ та порушує послідовність амінокислот, таким чином інгібує розмноження МБТ. Доля препарату, що не абсорбувалась в кишечнику, виводиться з калом, решта – з жовчю. Невелика кількість препарату виводиться з сечею.
Форма випуску та дозування	Капсули (50 та 100 мг). Клофазам приймають внутрішньо (перорально), обов’язково разом з іншими ПТП. Доза клофазаму для дорослих – 100 мг один раз на добу, для дітей (з масою тіла більше 50 кг) – 1 мг/кг маси тіла на добу. Препарат слід приймати під час або безпосередньо після прийому їжі, бажано запивати молоком.
Зберігання	Зберігати при температурі не нижче 30 °C в герметичній упаковці.
Оральна абсорбція	20–70 % абсорбується через шлунково-кишковий тракт.
Розподіл, пенетрація в СМР	Добре розподіляється в жировій тканині, ретикулоендотеліальній системі, проникає в макрофаги. Високі концентрації препарату знаходять в черевних лимфатичних вузлах, жировій тканині, наднирниках, печінці, легенях, в жовчному міхурі, жовчі та селезінці.
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: безпечність класу C. В дослідженнях на тваринах доведена тератогенність (уповільнення остеофікації нижньої щелепи плода). Проникає через плаценту і виділяється з молоком. Не рекомендується під час годування груддю. **Ниркові хвороби:** звичайна доза. **Хвороби печінки:** дозу прилаштовують залежно від ступеня печінкової недостатності.
Побічні реакції	**Часті:** іхтіоз, сухість шкіри, червоно-коричневе забарвлення шкіри, рогівки, сітківки та сечі; анорексія та болі у животі.
Медикаментозні взаємодії	Може знижувати абсорбцію рифампіцину. Ізоніазид підвищує концентрацію клофазиміну в плазмі та сечі, знижує концентрацію в шкірі. Прийом клофазиміну з апельсиновим соком знижує його біодоступність.
Протипоказання	Вагітність. Тяжка печінкова недостатність. Гіперчутливість до клофазиміну.
Моніторинг	Не потребує спеціального лабораторного моніторингу.
Симптоми, серйозних побічних реакцій	– Нудота та блювота – Біль у животі/Викликається накопиченням кристалів препарату і може симулювати гострий живіт.

ЛЕВОФЛОКСАЦИН (Lfx)	
КЛАС: ФТОРХІНОЛОНИ	
Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Має бактерицидну дію** у відношенні МБТ: блокує субодиницю А ДНК-гірази, яка відповідальна за синтез бактеріальної ДНК. Вдвічі активніший у відношенні МБТ ніж офлоксацин. 87,0 % виводиться в незмінному вигляді із організму нирками протягом 48 годин, незначна частина метаболізується в печінці..
Форма випуску та дозування	Таблетки 250 мг, 500 мг № 10, 100, 1000; розчин для інфузій 500 мг флакони 50 мл, 100 мл, 200 мл № 1. Мінімальна доза 0,5 г, максимальна – 1г на добу за один прийом. Препарат застосовують як усередину, так і внутрішньовенно.
Зберігання	Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С) в герметичних контейнерах
Оральна абсорбція	Швидко абсорбується в шлунково-кишковому тракті (96,0 %). Протягом 4 годин не приймати з лікарськими засобами, які містять залізо, магній, цинк, вітаміни, діданозін, сукральфат. Немає взаємодії з молоком і молочними продуктами, кальцієм.
Розподіл, пенетрація в СМР	Добре проникає в більшість рідин та тканин організму, в СМР. В високих концентраціях накопичується в нирках, жовчному міхурі, органах сечостатевої системи, печінці, легенях, простаті, фагоцитах, сечі, мокротинні, жовчі, шкірі, жировій тканині, м'язах, костях, хрящах. 30–50,0 % препарату від його концентрації в плазмі визначають в СМР при менінгітах.
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: безпечність класу С. Концентрація препарату в амніотичній рідині, молоці, майже така, як в крові. Не рекомендується під час годування груддю через потенціальний ризик артропатії. Арторопатія з ерозією хрящів встановлена на тваринних моделях. **Ниркові хвороби:** дозу левофлоксацину необхідно зменшувати в пацієнтів із нирковою недостатністю. Якщо кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв., рекомендована доза 750–1000 мг 3 рази на тиждень.
Побічні реакції	**Часті:** зазвичай добре переноситься. **Рідкі –** вплив на шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея); вплив на ЦНС (головний біль, запаморочення, сонливість, погані сновидіння), фототоксичність; алергічні реакції (висипки на шкірі). **Поодинокі:** пролонгація QT інтервалу, розрив Ахіллова сухожилля; кристалурія; вплив на кров (тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія), периферична нейропатія.
Медикаментозні взаємодії	Оскільки левофлоксацин може подовжувати інтервал QT його не призначають пацієнтам, які отримують антиаритмічні препарати. Не слід поєднувати з препаратами, які мають такий самий ефект (астемізол, терфенадін, ерітроміцин, фентамідін, фенотіазини, трициклічні антидепресанти). **Сукральфат:** знижує абсорбцію фторхінолонів за рахунок зв'язування з солями алюмінію, які містить сукральфат. **Антациди** (магній, алюміній, кальцій, алюмінієво-магнієвий комплекс, що міститься в діданозіні): зв'язується з фторхінолонами, що знижує їх абсорбцію та клінічну ефективність **Пробенецид:** взаємодіє з фторхінолонами під час канальцевої секреції, що може приводити до підвищення концентрації левофлоксацину в плазмі крові на 50,0 % **Вітаміни і мінерали**, які містять дівалентні та тривалентні катіони, такі як цинк, залізо: формують комплекс з фторхінолонами та

	знижують їх абсорбцію. **Мексілетин**: фторхінолони можуть пригнічувати цитохром Р450 1А2, що призводить до підвищення концентрації мексілетину. **Варфарін**: були клінічні повідомлення про посилення антикоагулянтного ефекту варфаріну.
Протипоказання	Індивідуальна підвищена чутливість до препарату, вагітність, годування груддю, пролонгація QT інтервалу.
Моніторинг	Не потребує спеціального лабораторного моніторингу.
Симптоми, серйозних побічних реакцій	– Біль, набряк, розрив сухожиль, м'язів – Висипка на шкірі, кропивниця – Діарея – Пожовтіння шкіри та склер – Тривога, депресія

МОКСИФЛОКСАЦИН (Mfx)	
КЛАС: ФТОРХІНОЛОНИ	
Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Має бактерицидну дію** у відношенні МБТ: блокує субодиницю А ДНК-гірази, яка відповідальна за синтез бактеріальної ДНК. Немає перехресної резистентності з іншими ПТП. Має неповну перехресну резистентність із офлоксацином. 45,0 % виводиться в незмінному вигляді із організму нирками (20,0 %) та з фекаліями (25,0 %). Метаболізм в печінці не залучує систему цитохромів.
Форма випуску та дозування	Таблетки 400 мг № 5, розчин для інфузій 400 мг флакони 250 мл. Доза препарату незалежно від ваги становить 0,4 г на добу за один прийом.
Зберігання	Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С) в герметичних контейнерах, захищених від світла.
Абсорбція	Швидко абсорбується в шлунково-кишковому тракті (90,0 %).
Розподіл, пенетрація в СМР	Добре проникає в більшість рідин та тканин організму, в СМР. В високих концентраціях накопичується в назальному та бронхіальному секретах, слизової оболонки синусів, шкірі та підшкірній клітковині, в скелетних м'язах.
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: безпечність класу С. Концентрація препарату в амніотичній рідині, молоці, майже така, як в крові. Не рекомендується під час годування груддю через потенціальний ризик артропатії. Арторопатія з ерозією хрящів встановлена на тваринних моделях. **Ниркові хвороби**: не потребує прилаштування дози у пацієнтів з нирковою недостатністю.
Побічні реакції	**Часті:** зазвичай добре переноситься. **Рідкі –** вплив на шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея); вплив на ЦНС (головний біль, запаморочення, сонливість, погані сновидіння), фототоксичність; алергічні реакції (висипки на шкірі). **Поодинокі:** пролонгація QT інтервалу.
Медикаментозні взаємодії	Оскільки моксифлоксацин потенційно може подовжувати інтервал QT його не призначають пацієнтам, які отримують антиаритмічні препарати. Не слід поєднувати з препаратами, які мають такий самий ефект (астемізол, терфенадін, еритроміцин, фентамідін, фенотіазіни, трициклічні антидепресанти). **Сукральфат:** знижує абсорбцію фторхінолонів за рахунок зв'язування з солями алюмінію, які містить сукральфат. **Антациди** (магній, алюміній, кальцій, алюмінієво-магнієвий комплекс,

	що міститься в діданозіні): зв'язується з фторхінолонами, що знижує їх абсорбцію та клінічну ефективність **Вітаміни і мінерали**, які містять дивалентні та тривалентні катіони, такі як цинк, залізо: формують комплекс з фторхінолонами та знижують їх абсорбцію.
Протипоказання	Індивідуальна підвищена чутливість до препарату, вагітність, годування груддю, подовження QT інтервалу.
Моніторинг	Не потребує спеціального лабораторного моніторингу.
Симптоми, серйозних побічних реакцій	– Біль, набряк, розрив сухожиль, м'язів – Висипка на шкірі, кропивниця – Діарея, пожовтіння шкіри та склер – Тривога, депресія

ОФЛОКСАЦИН (Ofx)	
КЛАС: ФТОРХІНОЛОНИ	
Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Має бактерицидну дію** у відношенні МБТ: блокує субодиницю А ДНК-гірази, яка відповідальна за синтез бактеріальної ДНК. Має повну перехресну резистентність із ципрофлоксацином і високу вірогідність перехресної резистентності з моксифлоксацином та гатіфлоксацином. 60–80,0 % виводиться із організму в незмінному вигляді нирками протягом 24–48 годин, метаболізується в печінці, метаболіти мають помірну антибактеріальну активність.
Форма випуску та дозування	Таблетки 200 мг, 400 мг, 800 мг № 5, 10, 100, 1000; капсули 200 мг № 10, 100; розчин для інфузій 0,2 % флакони 100 мл, 200 мл. Мінімальна доза 600 мг, максимальна – 800 мг.
Зберігання	Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С) в герметичних флаконах захищених від світла.
Оральна абсорбція	Добре абсорбується в шлунково-кишковому тракті (90–98,0 %). Абсорбція знижується після прийому їжі. Необхідно приймати за 2 години до вживання молочних продуктів, антацидів та інших медикаментів, які містять залізо, магній, цинк, вітаміни, діданозін, сукральфат.
Розподіл, пенетрація в СМР	Добре проникає в більшість рідин та тканин організму, в СМР. В високих концентраціях накопичується в нирках, жовчному міхурі, органах сечостатевої системи, печінці, легенях, простаті, фагоцитах, сечі, мокротиння, жовчі, шкірі, жировій тканині, м'язах, костях, хрящах. Проникає через плаценту та в грудне молоко.
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: безпечність класу С. Концентрація препарату в амніотичній рідині, молоці, майже така, як в крові. Не рекомендується під час годування груддю через потенціальний ризик артропатії. Арторопатія з ерозією хрящів встановлена на тваринних моделях. **Ниркові хвороби:** дозу офлоксацину необхідно зменшувати в пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв., рекомендована доза 600–800 мг 3 рази на тиждень.
Побічні реакції	**Часті:** зазвичай добре переноситься. **Рідкі –** вплив на шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея); вплив на ЦНС (головний біль, запаморочення, сонливість, погані сновидіння), алергічні реакції (висипки на шкірі). **Поодинокі:** фототоксичність, розрив Ахіллова сухожилля, периферична нейропатія.

Медикаментозні взаємодії	**Сукральфат:** знижує абсорбцію фторхінолонів за рахунок зв'язування з солями алюмінію, які містить сукральфат. **Антациди** (магній, алюміній, кальцій, алюмінієво-магнієвий комплекс, що міститься в діданозіні): зв'язується з фторхінолонами, що знижує їх абсорбцію та клінічну ефективність **Пробенецид:** взаємодіє з фторхінолонами під час канальцевої секреції, що може приводити до підвищення концентрації офлоксацину в плазмі крові на 50,0 % **Вітаміни і мінерали**, які містять дівалентні та тривалентні катіони, такі як цинк, залізо: формують комплекс з фторхінолонами та знижують їх абсорбцію.
Протипоказання	Індивідуальна підвищена чутливість до препарату, вагітність, годування груддю.
Моніторинг	Не потребує спеціального лабораторного моніторингу.
Симптоми, серйозних побічних реакцій	– Біль, набряк, розрив сухожиль, м'язів – Висипка на шкірі, кропивниця – Діарея – Пожовтіння шкіри та склер – Тривога, депресія

ПАРААМІНОСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА (PAS)	
КЛАС: САЛІЦИЛОВА КИСЛОТА	
Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Має бактеріостатичну дію:** є структурним аналогом амінобензойної кислоти; гальмує синтез фолієвої кислоти, що порушує синтез компоненту бактеріальної стінки мікобактерії; бактеріостатичний ефект опосередковується тільки по відношенню до мікобактерій людського типу; практично не діє на МБТ бичачого і пташиного типу, слабко діє на МБТ, розташовані внутрішньоклітинно; чутливі штами МБТ гальмує в концентрації 0,5–2,0 мкг/мл; притаманний швидкий розвиток медикаментозної резистентності при монотерапії; при комбінованому застосуванні резистентність не розвивається; не має перехресної медикаментозної резистентності з іншими ПТП; затримує розвиток резистентності МБТ до ізоніазиду і стрептоміцину. Виводиться нирками.
Форма випуску та дозування	Гранули кишковорозчинні по 100 г (80 г); гранули, вкриті оболонкою, кишковорозчинні, 0,8 г/1 г по 4 г або 100 г у пакетах; р-н для інфузій 3% по 100 мл, 200 мл, 400 мл у фл. гранули кишковорозчинні по 100 г (80 г); гранули, вкриті оболонкою, кишковорозчинні, 0,8 г/1 г по 4 г або 100 г у пакетах; р-н для інфузій 3% по 100 мл, 200 мл, 400 мл у фл. Препарат приймають через півгодини чи 1 год після їжі, запиваючи молоком або мінеральною водою; звичайно використовується в дозі 150 мг/кг маси тіла щоденно за один чи 2–3 прийоми в рівних дозах; середня доза 8–12 г/добу; застосування ПАСК в 2–3 прийоми використовують тільки при поганій переносимості препарату; одноразовий прийом внутрішньо всієї терапевтичної дози суттєво сповільнює інактивацію в порівнянні з фракційним прийомом тієї ж дози і підвищує концентрацію препарату в крові та тканинах організму; при в/в введенні для попередження виникнення побічних реакцій збоку ШКТ необхідно дотримуватись наступних правил: при першому введенні ПАСК вводять в/в повільно (60 крапель за 1 хв) в половинній дозі (не більше 200 мл — 6 г); в наступні призначення вводять повну дозу в один прийом 12-8 г (400–300 мл) повільно (60 крапель за 1 хв); тривалість в/в крапельного введення повної дози ПАСК 400 мл (12 г) – 1–1,5 год (але не менше 1 год).
Зберігання	зберігати при t° 8°C - 15°C; термін придатності - 1 рік.
Оральна абсорбція	60–65,0 % абсорбується в шлунково-кишковому тракті.
Розподіл, пенетрація в СМР	Розподіляється в перитонеальній, плевральній, синовіальній рідинах. Погано проникає в СМР (визначають 10-15,0 % препарату від його концентрації в сироватці).
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: безпечність класу С. Уроджені вади у дітей виявляли при прийомі ПАСК в перший триместр. У високій концентрації проникає в грудне молоко. **Ниркові хвороби:** не потребує прилаштування дози при нирковій недостатності. Проте, ПАСК може посилювати ацидоз, пов’язаний з нирковою недостатністю. Не призначають препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю, обумовленою нирковокам'яною хворобою.
Побічні реакції	**Часті:** ШКТ – погіршення або втрата апетиту, нудота, блювання, біль у животі, рідкі випорожнення, закріп; АР (кропивниця, пурпура,

	енантема, пропасниця, біль в суглобах, астматичні явища, еозинофілія); **Рідкі:** біль та збільшення розміру печінки; вказані явища, як правило, зникають при зменшенні дози або короткочасному припиненні введення препарату, вони менше виражені при правильному триразовому регулярному харчуванні; **Поодинокі:** можлива поява гематом та флебітів.
Медикаментозні взаємодії	**Дігоксин:** можливо зниження абсорбції дігоксину. **Ізоніазид:** підвищення концентрації ізоніазиду в крові через зниження його ацетиляції в печінці. **Етіонамід:** підвищує частоту гепатотоксичних реакцій, що потребує моніторингу ферментів печінки; гіпотіреоідизм при поєднаному призначенні.
Протипоказання	Непереносимість аспірину. Тяжка ниркова недостатність.
Моніторинг	Проводять моніторинг ТТГ, електролітів і функції печінки.
Симптоми, серйозних побічних реакцій	– Висипка на шкірі, кропивниця – Біль у животі, нудота, блювота – Знедужання – Втрата апетиту – Чорні випорожнення

ЦИКЛОСЕРИН (Cs)	
КЛАС: АНАЛОГ D–АЛАНІНУ	
Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Має бактеріостатичну дію**: конкурентноздатно блокує ферменти, з'єднується з аланіном в аланіл-аланін дипептид,основного компоненту клітинної стінки мікобактерії. Не має перехресної резистентності з іншими ПТП. 60–70% виводиться в незмінному вигляді з сечею шляхом клубочкової фільтрації; невелика кількість виводиться з фекаліями; невелика кількість метаболізується.
Форма випуску та дозування	Капсули (250 мг) 10–15 мг/кг щоденно (max 1000 мг), зазвичай 500–750 мг на добу дають в два прийоми. Призначають тільки всередину: 0,25 г 2–3 рази на добу; 0,5 г 2 рази на добу, 0,75 г 1 раз на добу, але не більше 1 г за добу.
Зберігання	Зберігають при кімнатній температурі (15–25^0 С) в герметичних контейнерах..
Оральна абсорбція	Помірно знижується після прийому їжі (краще приймати на порожній шлунок); 70–90,0 % абсорбується.
Розподіл, пенетрація в СМР	Добре розподіляється в тканинах організму: в бронхо-альвеолярну рідину, жовч, асцитичну, плевральну, синовіальну рідини, лімфу, мокротиння. Дуже добре проникає в СМР (визначають 80–100,0 % препарату від його концентрації в сироватці, при менінгітах концентрація підвищується).
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: безпечність класу С. Годування груддю з додаванням вітаміну В6 немовляті. **Ниркові хвороби:** дозу циклосерину необхідно зменшити в пацієнтів із нирковою недостатністю. Якщо кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв., рекомендована доза 250 мг/день щоденно, або 500 мг 3 рази на тиждень. Доцільність дозування 250 мг/добу не встановлена. Необхідно суворо моніторувати побічні реакції для виявлення ознак нейротоксичності; при можливості визначати концентрацію препарату в сироватці крові та при необхідності корегувати дозу.

Побічні реакції	**Часті:** неврологічні та психіатричні розлади**,** головний біль, роздратованість, збудження, тривога, порушення сну, сонливість, галюцинації, агресивність, тремор, запалення ясен, блідість шкіри, депресія, сплутаність свідомості, головокружіння. **Рідкі:** розлади зору; висипання на шкірі; нечутливість, гіперестезії або відчуття жару в голові та нижніх кінцівках; жовтуха, біль в очах. **Поодинокі:** епілептиформні напади, суіцидальні випадки.
Медикаментозні взаємодії	**Етіонамід:** посилення побічної дії на нервову систему . **Ізоніазид:** посилення побічної дії на нервову систему. **Фенітоін:** може збільшувати концентрацію фентоіну. Токсичний ефект в поєднанні з алкоголем, підвищується ризик появи епілептиформних нападів. Вітамін В6 зменшує токсичну дію на ЦНС.
Протипоказання	Гіперчутливість до циклосерину. Епілепсія. Депресія, тривожний стан або психоз. Виражена ниркова недостатність. Зловживання спиртними напоями.
Моніторинг	Визначення препарату в крові, моніторування та встановлення оптимальної дози (не вище ніж 30 мг/мл).
Симптоми, серйозних побічних реакцій	– Судоми – Розлади мовлення – Депресія або думки про самогубство – Сонливість, сплутаність свідомості або втрата пам’яті – Особистісні розлади, такі як агресивна поведінка – Висип чи кропивниця – Головний біль

ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Cfx)	
КЛАС: ФТОРХІНОЛОНИ	
Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм	**Має бактерицидну дію** у відношенні МБТ: блокує субодиницю А ДНК-гірази, яка відповідальна за синтез бактеріальної ДНК. Немає перехресної резистентності з іншими ПТП. Проте,має повну перехресну резистентність із офлоксацином і високу вірогідність перехресної резистентності з моксифлоксацином та гатіфлоксацином. Виводиться із організму переважно нирками, 1/3 препарату метаболізується в печінці, виділяється з жовчю та слизовою оболонкою кишечнику.
Форма випуску та дозування	Таблетки 250 мг № 10, 14, 30; табл. 500 мг № 5, 10, 14, 30; табл. 750 мг № 10, 30; табл. 1 г № 5; розчин для інфузій 100 мг – 50 мл, 200 мг – 100 мл, ампули 10 мл № 5. Мінімальна доза 1000 мг, максимальна – 1500 мг. Препарат застосовують як усередину, так і внутрішньовенно.
Зберігання	Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С)
Оральна абсорбція	Добре абсорбується в шлунково-кишковому тракті (70–85,0 %). Абсорбція знижується після прийому їжі. Необхідно приймати за 2 години до вживання молочних продуктів, антацидів та інших медикаментів, які містять залізо, магній, цинк, вітаміни, діданозін, сукральфат.
Розподіл, пенетрація в СМР	Добре проникає в більшість рідин та тканин організму, в СМР. В високих концентраціях накопичується в нирках, жовчному міхурі, органах сечостатевої системи, печінці, легенях, простаті, фагоцитах, сечі, мокротиння, жовчі, шкірі, жировій тканині, м’язах, костях,

	хрящах. Пенетрація в СМР складає 5–10,0 % від концентрації крові, при менінгітах – 50–90,0 %.
Спеціальні ситуації	**Вагітність/годування груддю**: безпечність класу С. Концентрація препарату в амніотичній рідині, молоці, майже така, як в крові. Не рекомендується під час годування груддю через потенціальний ризик артропатії. Арторопатія з ерозією хрящів встановлена на тваринних моделях. **Ниркові хвороби:** дозу ципрофлоксацину необхідно зменшувати в пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв., рекомендована доза 1000–1500 мг 3 рази на тиждень.
Побічні реакції	**Часті:** вплив на шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея. **Рідкі –** псевдомембранозний коліт); незначне транзиторне підвищення АЛТ; вплив на ЦНС (головний біль, запаморочення, сонливість, погані сновидіння, почуття втоми, рідко – галюцинації, психоз, епілептиформні напади); фототоксичність; тендовагініти; артропатія; алергічні реакції (висипки на шкірі). **Поодинокі:** розрив Ахіллова сухожилля; кристалурія; вплив на кров (тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія)
Медикаментозні взаємодії	**Сукральфат:** знижує абсорбцію фторхінолонів за рахунок зв'язування з солями алюмінію, які містить сукральфат. **Антациди** (магній, алюміній, кальцій, алюмінієво-магнієвий комплекс, що міститься в діданозіні): зв'язується з фторхінолонами, що знижує їх абсорбцію та клінічну ефективність **Пробенецид:** взаємодіє з фторхінолонами під час канальцевої секреції, що може приводити до підвищення концентрації ципрофлоксацину в плазмі крові на 50,0 % **Молоко та молочні продукти**: знижують абсорбцію ципрофлоксацину на 36–47,0 %. **Вітаміни і мінерали**, які містять дівалентні та тривалентні катіони, такі як цинк, залізо: формують комплекс з фторхінолонами та знижують їх абсорбцію. **Мексілетин**: фторхінолони можуть пригнічувати цитохром Р450 1А2, що призводить до підвищення концентрації мексілетину. **Варфарін**: були клінічні повідомлення про посилення антикоагулянтного ефекту варфаріну.
Протипоказання	Індивідуальна підвищена чутливість до препарату, вагітність, годування груддю.
Моніторинг	Не потребує спеціального лабораторного моніторингу.
Симптоми, серйозних побічних реакцій	– Біль, набряк, розрив сухожиль, м'язів – Біль в суглобах – Висипка на шкірі, кропивниця – Порушення дихання – Діарея – Пожовтіння шкіри та склер – Тривога, депресія

Додаток 2

Дозування антимікобактеріальних препаратів відповідно до маси тіла для лікування мультирезистентного туберкульозу

Препарат, доза у одиниці випуску	**Маса тіла**			
	< 33 кг	**33-50 кг**	**51-70**	**> 70 кг (відповідає максимальній дозі препарату)**
1 група: протитуберкульозні препарати I ряду для перорального застосування				
Ізоніазид (H) (100, 300 мг)	4-6 мг/кг щоденно або 8-12 мг/кг 3 рази на тиждень	200-300 мг щоденно або 450-600 мг 3 рази на тиждень	300 мг щоденно або 600 мг 3 рази на тиждень	300 мг щоденно або 600 мг 3 рази на тиждень
Рифампіцин (R) (150, 300 мг)	10-20 мг/кг щоденно	450-600 мг	600 мг	600 мг
Піразинамід (Z) (500 мг)	30-40 мг/кг щоденно	1000-1750 мг	1750-2000 мг	2000-2500 мг
Етамбутол (E) (100, 400 мг)	25 мг/кг щоденно	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
2 група: ін'єкційні протитуберкульозні препарати				
Стрептоміцин (S) (1 г)	15-20 мг/кг щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Канаміцин (Km) (1 г)	15-20 мг/кг щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амікацин (Am) (1 г)	15-20 мг/кг щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреоміцин (Cm) (1 г)	15-20 мг/кг щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
3 групи: фторхінолони				
Офлоксацин (Ofx) (200, 300, 400 мг)	15-20 мг/кг щоденно	800 мг	800 мг	800-1000 мг
Левофлоксацин (Lfx) (250 мг, 500 мг)	7,5-10 мг/кг щоденно	750 мг	750 мг	750-1000 мг
Моксифлоксацин (Mfx) (400 мг)	7,5-10 мг/кг щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
Гатифлоксацин (Gfx) (400 мг)	7,5-10 мг/кг щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
4 група: бактеріостатичні протитуберкульозні препарати II ряду				
Етіонамід (Eto) (250 мг)	10-15 мг/кг щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Протіонамід (Pto) (250 мг)	10-15 мг/кг щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Циклосерин (Cs) (250 мг)	10-15 мг/кг щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Теризидон (Trz) (250 мг, 300 мг)	10-15 мг/кг щоденно	600 мг	600 мг	900 мг
Пара-аміносаліцилова кислота (PAS) (4 г на одиницю виміру)	150 мг/кг щоденно	8 г	8 г	8-12 г
Натрієва сіль пара-аміносаліцилової	Доза залежить від форми випуску (дивитися в інструкції до препарату)			

кислоти	
Тіоацетазон (Th)	150 мг для дорослих
5 група: препарати з невизначеною ефективністю (не рекомендуються для рутинного застосування у хворих на мультирезистентний туберкульоз)	
Клофазимін (Cfz)	100-300 мг для дорослих. Деякі лікарі починають з 300 мг і зменшують дозу до 100 мг через 4-6 місяців лікування
Амоксициллін клавуланова кислота (Amx/Clv)	875-125 мг двічі на день або 500/125 мг тричі на день. Дозування у 1000/250 мг також використовувалося, але побічні ефекти можуть обмежити таке дозування.
Кларитроміцин (Clr)	500 мг для дорослих двічі на день
Лінезолід (Lzd)	600 мг для дорослих двічі на день. Зазвичай лікарі зменшують дозу до 600 мг один раз на день через 4-6 місяців лікування для зменшення побічних ефектів

Коментар робочої групи:
Дози Левофлоксацину для 51-70 кг і >70 кг в УКПМД «Туберкульоз» були приведені у відповідність до до оновленого документу ВООЗ «Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis»2011 року.

Відповідно до нових рекомендацій ВООЗ щодо діагностики туберкульозу у дітей («Керівництво з організації лікування туберкульозу у дітей для національних програм боротьби з туберкульозом – 2-ге вид, 2014 рік»:

Таблиця 9. Резюме груп препаратів, які використовуються для лікування медикаментозно-стійкого ТБ *(4, 10)*

Група препаратів	**Назва препарату**	**Добова доза для дорослих в мг/кг**	**Максимальна добова доза для дорослих (мг)**	**Добова доза для дітей в мг/кг (максимальна доза в мг)[a]**
Група 1: пероральні препарати першого ряду	Етамбутол	20-25	2 000	15
	Піразинамід	30-40	2 000	
Група 2: ін'єкційні препарати[c]				
Аміноглікозиди	Амікацин	15-20	1 000	15-22.5 (1000)
	Канаміцин	15-20	1 000	15-30 (1000)
Циклічний полипептид	Капреоміцин	15-20	1 000	15-30 (1000)
Група 3:	Офлоксацин	15-20	800	15-20 (800) 2х на день
Фторхінолони	Левофлоксацин	7.5-10	750	7.5-10 (750)
	Моксіфлоксацин	7.5-10	400	7.5-10 (400)
Група 4: пероральні препарати другого ряду[d]	Етіонамід (або протіонамід)	15-20	1 000	15-20 (1000) 2х на день
	Циклосерин (або терізідон)	10-20	1 000	10-20 (1000) 1х/2х
	р-аміносаліцилова кислота[e] (ПАСК; пакети по 4 гр)	150	12 000	150 (12 000) 2х/3х

Група 5: препарати третього ряду з невизначеною ефективністю (не рекомендовані)	Ізоніазид у високій дозі [g]	15-20	400	
	Лінезолід [h]	10-12, 2х на день	300, 1х/2х на день	
	Амоксицилін/	15 амоксицилін		
ВООЗ для рутинного використання у пацієнтів з МРТБ)[f]	Клавуланат	3х на день		
	Кларитроміцин	7.5-15, 2х на день	500, 2х на день	
	Тіоацетазон [i]	3-4	150	
	Іміпенем/циластати	(лише IV)		
	Клофазиміне	3-5	300	

a У дітей дози всіх препаратів, в тому числі фторхінолони, слід застосовувати у вищих дозах із рекомендованих діапазонів, якщо це можливо, *за винятком* етамбутолу. Етамбутол слід призначати у дозах 15 мг/кг, а не 25 мг/кг, як іноді застосовують до дорослих, хворих на МР-ТБ, оскільки у дітей складніше здійснювати моніторинг ретробульбарного невриту.

b ТМЧ може бути недостовірним – використовувати додатковий препарат, якщо ТМЧ не робиться або результат є чутливим.

c Вибрати один препарат із цих груп; у дітей амікацин переважніший, ніж канаміцин. Внутрішньом'язова ін'єкція амікацину дуже боляча – слід віддавати перевагу внутрішньовенному вливанню.

d Вибрати один або кілька з цих препаратів, щоб отримати в цілому чотири нові препарати

e ПАСК (включаючи натрієву сіль парааміносаліцилової кислоти) вводять в кислому середовищі (наприклад, йогурт або апельсиновий сік) для поліпшення всмоктування.

f Розглянути використання цих препаратів, якщо недостатньо препаратів інших груп для розробки прийнятної схеми. Кожен препарат вважається тільки половиною препарату – отже, два препарати цієї групи вважаються одним додатковим препаратом.

g У дорослих висока доза ізоніазиду визначається як 16-20 мг/кг на день.

h Дозування лінезоліду для ТБ є невизначеним, але менші дози (300 мг два рази на день або навіть 300 mg на день у дорослих) спричинять менше побічних ефектів і все ще вважаються ефективними.

i Тіоацетазон не слід використовуватися для людей, що живуть з ВІЛ, через серйозну загрозу для життя побічної реакції.

16. Література (2006 р.)

1. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Guideline development methods: information for national collaborating centres and guideline developers.* London: NICE, 2005. Available from www.nice.org

2. Department of Health. *Stopping tuberculosis in England: an action plan from the Chief Medical Officer.* London: DH, 2004

3. Department of Health, The Scottish Office, The Welsh Office. *Immunisation against infectious diseases 1996 - the Green Book.* London: HMSO, 1996.

4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Tuberculosis: guideline development methodology pack.* London: NCC-CC, 2004.

5. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of *GB.Brhish National Formulary; no. 48.* London: Pharmaceutical Press, 2004

6. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. T/rorajc 2000;55(11):887-901.

7. Ormerod LP, Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Serial surveys of the tuberculosis nursing and support provision in the high incidence districts of England and Wales. *Communicable Disease & Public Health* 2002;5(4):336-337.

8. Pozniak AL, Miller RF, Lipman MC. *BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection.* London: British HIV Association, 2005.

9. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follman F, Anderson P. Comparison of a new specific blood test and the skin test in tuberculosis contacts. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2004; 170(l):65-69.

10. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, Pathan AA *et al.* Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis-s-ptcific* T cells. *AIDS* 2002;16(I7):2285-2293.

11. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G *et al.* Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361(9364):! 168-1173.

12. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B *et al* Routine hospital use of a commercial whole blood interferon-gamma assay for tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2005;172:631-635.

13. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Fielding K *et al* Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection against a gradient of exposure in the Gambia. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38(7):966-973.

14. Johnson PD, Stuart RL, Grayson ML, Olden D *et al.* Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clinical & Diagnostic Laboratory Immunology* 1999;6{6):934-937.

15. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B *et al.* Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *Journal of the American Medical Association* 2005;293(22):2756-2761.

16. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ *et al.* Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *American Journal of Respiratory & Critical Care* Mediow 2001;163(4):824-828.

17. Lalvani A. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001;357(9273):2017-2021,

18. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S *et al. Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. *Journal of the American Medical Association* 2005;293(22):2746-2755.

19. Richeldi L, Ewer K, Losi M, Bergamini BM *et al.* T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. *American journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2004;170(3): 288-295.

20. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-ganmia assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: *a* systematic review, *Lancet Infectious* D/s«?5es 2004;4(12):761-776.

21. Department of Health. *Immunisation against infectious disease-the 'Green Book'.* London: DOH, 2006,

22. Davies PD. *Clinical Tuberculosis. Third ed.* London: Arnold, 2003.

23. El Sony A, Enarson D, Khamis A, Baraka O, Bjune G. Relation of grading of sputum smears witli clinical features of tuberculosis patients in routine practice in Sudan, *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2002;6(2):91-97.

24. Brandli O, The clinical presentation of tuberculosis. *Respiration* 1998;65(2):97-105.

25. Wisniveslcy JP, Kaplan J, Henschke C, McGinn TG, Crystal RG. Evaluation of clinical parameters to predict *Mycobacterium tuberculosis* in inpatients. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160(16):2471-2476.

26. Rose AM, Watson JM, Graham C, Nunn AJ *et al.* Tuberculosis at the end of the 20th century in England and Wales: results of a national survey in 1998. *Thorax* 2001;56(3):173-179.

27. Kumar D, Watson JM, Charlett A, Nicholas S, Darbyshire JH. Tuberculosis in England and Wales in 1993: results of a

national survey. *Thorax* 1997;52:1060-1067.

28. Davies PD, Humphries MJ, Byfield SP, Nunn AJ *etal.* Bone and joint tuberculosis; a survey of notifications in England and Wales. *Journal of Bone & Joint Surgery (BR)* 1984;66(3};326-330.

29. Hodgson SP, Ormerod LP, Ten-year experience of bone and joint tuberculosis in Blackburn 1978-1987. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh* 1990;35(4):259-262.

30. Mukherjee P, Singhal AK. Intestinal tuberculosis: 500 operated cases. *Proceedings of the Association of Surgeons of East Africa* 1979;2:70-75.

31. Khan MR, Khan IR, Pal KM. Diagnostic issues in abdominal tuberculosis. *Journal of the Pakistan Medical Association 200l;51(4):138~U2.*

32. Klimach QE, Ormerod LP, Gastrointestinal tuberculosis: *a* retrospective review of 109 cases in a district general hospital. *Quarterly Journal of Medicine* 1985;56{221):569-578.

33. Sherman S, Rohwedder JJ, Ravikrishnan KP, Weg JG, Tuberculous enteritis and peritonitis: report of 36 general hospital cases. *Archives of Internal Medicine* 1980;140{4):506-508.

34. Bastani B, Shariatzadeh MR, Dehdashti F. Tuberculous peritonitis: report of 30 cases and review of the literature, *Quarterly Journal of Medicine* 1985;56(221):549-557.

35. Anand AC, Patnaik PK, Bhalla VP, Chaudhary R *et al.* Massive lower intestinal bleeding: a decade of experience. *Tropica! Gastroenterology 2Q®\\22{'5)\\'i\~l'iQ,*

36. The Medical Research Council Tuberculosis and Chest. Diseases Unit. National survey of tuberculosis notifications in England and Wales in 1983: characteristics of disease. *Tubercle* 1987;68(l):19-32.

37. Sutherland AM. Gynaecological tuberculosis: analysis of a personal series of 710 cases. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1985;25(3):203-207.

38. Yates VM, Ormerod LP. Cutaneous tuberculosis in Blackburn district (U.K.): a 15-year prospective series, 1981-95. *British Journal of Dermatology* 1997;136(4):483-489.

39. Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2002;6(12); 1038-1045.

40. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunistic mycobacterial infections: joint tuberculosis committee guidelines 1999. *Thorax* 2000;55:210-218.

41. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, III, Pitta A *et al.* Use of mycobacterial smears in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in AIDS/ARC patients. *Chest* 1989;95(6):1190-1192.

42. Merrick ST, Sepkowitz KA, Walsh], Damson L *et al.* Comparison of induced versus expectorated sputum for diagnosis of pulmonary tuberculosis by acid-fast smear. *American Journal of Infection Control* 1997; 25(6):463-466.

43. Yajko DM, Nassos PS, Sanders CA, Madej JJ, Hadley WK, High predictive value of the acid-fast smear for *Mycobacterium tuberculosis* despite the high prevalence of *Mycobacterium avium* complex in respiratory specimens. *Clinical Infectious Diseases* 1994;19(2):334-336.

44. Finch D, Beaty CD, The utility of a single sputum specimen in the diagnosis of tuberculosis: comparison between HIV-infected and non-HIV-infected patients. *Chest* 1997;1 II (5);1174-1179.

45. Peterson EM, Nakasone A, Platon-DeLeon JM, Jang Y *et al.* Comparison of direct and concentrated acid-fast smears to identify specimens culture positive for *Mycobacterium* spp. *Journal of Clinical Microbiology* 1999;37(ll):3564-3568,

46. Warren JR, Bhattacharya M, De Almeida KN, Trakas K, Peterson LR. A minimum 5.0 ml of sputum improves the sensitivity of acid-fast smear for *Mycobacterium tuberculosis. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2000; 161 (5): 1559-1562.

47. Smith RL, Yew K, Berkowitz KA, Aranda CP. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest* 1994;106(3):684-686.

48. Ulukanligil M, Asian G, Tasci S. A comparative study on the different staining methods and number of specimens for the detection of acid fast bacilli. *Memorias do Institute Oswaldo Cruz* 2000;95(6):855-858.

49. Wilcke]T, Kok-Jensen A. Diagnostic strategy for pulmonary tuberculosis in a low-incidence country: results of chest X-ray and sputum cultured for *Mycobacterium tuberculosis. Respiratory Medicine* 1997; 91 (5):281-285.

50. De Villiers RV, Andronikou S, Van de WS. Specificity and sensitivity of chest radiographs in the diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis and the value of additional high-kilovolt radiographs. *Australasian Radiology2i)Q4;4$(2):l48~l53.*

51. Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S *et al* Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* I994;193(l):l 15-119.

52. Asimos AW, Ehrhardt J. Radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in severely immunosuppressed HiV-seropositive patients. *American Journal of Emergency Medicine* 1996;14{4):359-363.

53. Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN, Vijayasekaran D *et al.* Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tubercle & Lung Disease* 1995;76(4): 295-299.

54. Laven GT. Diagnosis of tuberculosis in children using fluorescence microscopic examination of gastric washings. *American Review of Respiratory Disease* 1977;115{5):743~749,

55. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365(9454): 130-134.

56. Cowie RL, Langton ME, Escreet BC. Diagnosis of sputum smear- and sputum culture-negative pulmonary tuberculosis. *South African Medical Journal* 1985;68(12):878.

57. A controlled trial of 2-month, 3-month, and 12-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 60 months. *American Review of Respiratory Disease* 1984; 130(l):23-28.

58. Nataraj G, Kurup S, Pandit A, Mehta P. Correlation of fine needle aspiration cytology, smear and culture in tuberculous lymphadenitis: a prospective study. *Journal of Postgraduate Medicine* 2002;48(2):1 !3-l 16.

59. Bekedam HJ, Boeree M, Kamenya A, Liomba G *et al.* Tuberculous lymphadenitis: a diagnostic problem in areas of high prevalence of HIV and tuberculosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene* 1997;91(3):294-297.

60. Lapuerta P, Martin SE, Ellison li. Fine-needle aspiration of peripheral lymph nodes in patients with tuberculosis and HIV. *American Journal of Clinical Pathology* 1997;107(3):3I7-320.

61. Cutler RR, Baithun SI, Doran HM, Wilson P. Association between the histological diagnosis of tuberculosis and microbiological findings. *Tubercle & Lung Disease* 1994;75(l):75-79.

62. General Medical Council. *Serious communicable diseases.* London: GMC 1997. (www.gnic-uk.org/guidancc/libra ry/serious,,communicable,,discases.asp)

63. Public Health (Control of Disease) Act 1984. London: DH, 1984. Available from the The Stationery Office.

64. Drobniewski FA. Diagnosing multidrug resistant tuberculosis in Britain: clinical suspicion should drive rapid diagnosis. *British Medical Journal* 1998;317(7168):1263-1264.

65. Goyal M, Shaw *R),* Banerjee DK, Coker RJ *et al* Rapid detection of multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal* 1997; 10(5): 1120-1124.

66. NHS Health Technology Assessment Programme. *The clinical and cost-effectiveness of diagnostic tests for the detection of mycobacterial infection.* 2004. (www.ncchta.org/project.asp?PjtId=1247)

67. Deeks J, 'Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests'. In: Egger M, Davey Smith G, Altman D (eds). *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context, Second ed. BMJ* 2001:323: 224-228.

68. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. BTS guidelines: chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998;53(7):536-548,

69. British Thoracic Society. A controlled trial of six months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *British Journal of Diseases of the Chest* 1984;78(4):330-336.

70. Ormerod LP, Horsfield N. Short-course antituberculous chemotherapy for pulmonary and pleural disease: five years' experience in clinical practice. *British Journal of Diseases of the Chest* 1987;81(3): 268-271.

71. Ormerod LP, McCarthy OR, Rudd RM, Horsfield Nf. Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, *Respiratory Medicine* 1991;85(4):291~294.

72. Ormerod LP, Prescott RJ. Inter-relations between relapses, drug regimens and compliance with treatment in tuberculosis, *Respiratory Medicine* 1991;85(3):239-242.

73. Nemir RL, Cardona J, Vaziri F, Toledo R. Prednisone as an adjunct in the chemotherapy of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood: a double-blind study. II. Further term observation. *American Review of Respiratory Disease* I967;95(3):402-410,

74. Gelband H. Regimens of less than six months for treating tuberculosis. *The Cochrane Library* 1999;(4):CD001362.

75. Mehrotra ML, Gautam KD, Chaube CK, Shortest possible acceptable, effective ambulatory chemotherapy in pulmonary tuberculosis: preliminary report. *American Review of Respiratory Disease* 1981;124(3):239-244,

76. Santha T, Nazareth O, Krishnamurthy MS, Balasubramanian R *et al.* Treatment of pulmonary tuberculosis with short course chemotherapy in south India-5-year follow up. *Tubercle* 1989;70(4):229-234.

77. Balasubramanian R, Sivasubramanian S, Vijayan VK, Ramachandran R *et al.* Five year results of a three-month and two 5-month regimens for the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in south India, *Tubercle* 1990;71(4):253-258.

78. Sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis: controlled trial of 3-month and 2-month regimens of chemotherapy, *lancet* 1979;1(8131):1361-1363.

79. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council.A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis: results at 5 years, *American Review of Respiratory Disease* 1989;139(4): 871-876.

80. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 1979;119(4):579-585.

81. Eule H, Beck H, Evers H, Fischer P *et al* Daily ultrashort chemotherapy and intermittent short-term chemotherapy with 4

drugs of communicable pulmonary tuberculosis treated for the first time: results of a cooperative multicenter study. *Zeitschriftfur Erkrankungen der Atmungsorgane* 1986;I67(l-2);29-41.

82. Agarwal SK, Roy DC, Pal D. Once a week short-term tuberculosis therapy, *Asian Medical Journal* 1983; 26(6):390-397.

83. Mwandumba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for tuberculosis. *The Cochrane Library* 2001;(4).

84. Mitchison DA, Aber V, Allen BW. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1981;I(8213):171-174,

85. Castelo A, Jardim JR, Goihman S, Kakkman AS *et al.* Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1989;2(8673):1173-1176.

86. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA, Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis; international multicentre randomised trial, Lancet 2004;364(9441): 1244-1251.

87. Zierski M, Bek E, iong MW, Snider DE, Jr. Short-course (6 month) cooperative tuberculosis study in Poland: results 18 months after completion of treatment. *American Review of Respiratory Disease* 1980; 122(6):879~889.

88. Prasad R, Garg R, Mukerji PK, Jain A. Comparative study of daily and thrice weeldy intermittent regimens given for six months in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Journal of Internal Medicine of India* 2001;4(l):l-3.

89. Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton DL *et al.* Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1994;8(8):1103-1108.

90. Naude JMTW, Donald PR, Hussey GD, Kibel MA *et al.* Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(5):405~410.

91. Geiter LJ, O'Brien RJ, Combs DL, Snider DE, Jr. United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial 21: preliminary results of an evaluation of a combination tablet of isoniazid, rifampin and pyrazinamide. *Tubercle* 1987;68(2 Suppl):41—46.

92. Girling DJ, Chan SL. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide: results at 30 months. *American Review of Respiratory Disease* 1991;143{4 I):700~706.

93. Zhang LX, Kan GQ, Tu DH, Wan LY, Faruqi AR. Fixed-dose combination chemotherapy versus multiple, single-drug chemotherapy for tuberculosis. *Current Therapeutic Research Clinical and Experimental* 1996;57:849-856,

94. Teo SK. Assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater) in the initial phase of chemotherapy in three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis: a five-year follow-up report. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 1999;3(2): 126-132.

95. Su WJ, Perng RP. Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater/Rifinah) for active pulmonary tuberculosis in Taiwan: a two-year follow-up. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2002;6(11): 1029-1032.

96. Gravendeel JMT, Asapa AS, Becx-Bleumink M, Vrakking HA. Preliminary results of an operational field study to compare side-effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with a four-drug fixed-dose combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonesia, *Tuberculosis* 2003;83(1~3):183~186.

97. Ormerod LP, Bentley C. The management of lymph node tuberculosis notified in England and Wales in 1993. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1997;31{6):666-668.

98. Ormerod LP, Bentley C. The management of pulmonary tuberculosis notified in England and Wales in 1993. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1997;31(6):662-665.

99. Mitchison DA, Nunn AJ, Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 1986;133(3):423-430.

100. Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *Morbidity & Mortality Weekly Reporl20Q2;5l(lQ):2\4-2\5.*

101. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis, *American Review of Respiratory Disease* 1980;121{6):939-949.

102. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57(4):275-299.

103. Tokars JI, McKinley GF, Otten J, Woodley C *et al.* Use and efficacy of tuberculosis infection control practices at hospitals with previous outbreaks of multidrug-resistant tuberculosis. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2001 ;22(7):449-455.

104. Health and Safety Executive, *Respiratory protective equipment at work: a practical guide.* London: HSE} 2005.

105. NHS Estates. *Isolation facilities in acute settings: in patient accommodation: options for choice.* Health Building Notes 4 supplement 1, London, 2005.

106. Wallgren A. The timetable of tuberculosis, *Tubercle* 1948;29:245-251.

107. Ormerod LP, Horsfield N. Miliary tuberculosis in a high prevalence area of the United Kingdom. Blackburn 1978-93, *Respiratory Medicine* 1995;89(8):555-557.

108. MRC Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment in tuberculous meningitis. *Lancet* 1947;1:582-597.

109. Teoh R, Humphries MI, O'Mahoney G, Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis: a report of 10 cases and a review of the literature. *Quarterly Journal of Medicine* 1987;63(241):449~460.

110. Martineau All, Lowey H, Tocque K, Davies PD. Decreasing tuberculosis case fatality in England and Wales, 1988-2001. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2004;8(6):737-742.

111. Doganay M, Calangu S, Turgut H, Bakir M, Aygen B. Treatment of tuberculous meningitis in Turkey. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1995;27(2):135-138,

112. *Short-course chemotherapy for tuberculous meningitis.* 89 A.D. Oct 22; the XlVth World Congress of Neurology. 1990,

113. Chotmongkol V. Treatment of tuberculous meningitis with 6-month course of chemotherapy. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health* 1991;22(3):372-374.

114. Alarcon F, Escalante L, Perez Y, Banda *Wet al.* Tuberculous meningitis: short course of chemotherapy. *Archives of Neurology* 1990;47(12):1313-1317.

115. Acharya VN, Kudva BT, Retnam VJ, Mehta PJ. Adult tuberculous meningitis: comparative study of different chemotherapeutic regimens. *Journal of the Association of Physicians of India* 1985;33(9):583-585.

116. Loenhout-Rooyackers JH, Keyser A, Laheij RJ, Verbeek AL, van der Meer JW. Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2001; 5(11): 1028-1035.

117. Jacobs RF, Sunakorn P, Chotpitayasunonah T, Pope S, Kelleher K, Intensive short course chemotherapy for tuberculous meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1992;11(3);194-198.

118. Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, De Villiers JN *et al.* Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 1998; 2{9):704-711.

119. Phuapradit P, Vejjajiva A. Treatment of tuberculous meningitis: role of short-course chemotherapy. *Quarterly Journal of Medicine* 1987;62(239):249-258.

120. Goel A, Pandya SK, Satoskar AR. Whither short-course chemotherapy for tuberculous meningitis? *Neurosurgery* 1990;27(3):418-421.

121. Humphries MJ, Teoh R, Lau }, Gabriel M. Factors of prognostic significance in Chinese children with tuberculous meningitis. *Tubercle* 1990;71(3):161-168.

122. Ramachandran P, Duraipandian M, Nagarajan M, Prabhakar R *et al.* Three chemotherapy studies of tuberculous meningitis in children. *Tubercle* 1986;67(l):17-29,

123. Ramachandran P, Duraipandian M, Reetha AM, Mahalakshmi SM, Prabhakar R, Long-term status of children treated for tuberculous meningitis in south India. *Tubercle* 1989;70(4):235~239.

124. Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis. *The Cochrane Library* 2000;(3):CD002244.

125. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, Nath RL. Dexamethasone in tuberculous meningitis: relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Annals of Internal Medicine* 1969; 70(1):39~48.

126. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1991;10(3):179-183,

127. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tubercle & Lung Disease* 1994;75(3);203-207,

128. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavompitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1996;79(2):83~90.

129. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997;99(2):226-231.

130. Lardizabal DV, Roxas AA. Dexamethasone as adjunctive therapy in adult patients with probable tuberculous meningitis stage II and IH: an open randomized controlled trial. *The Philippine Journal of Neurology* 1998;4:2-11.

131. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis; *a* critical reappraisal of the literature. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25(4):872~-887,

132. Thwaites GE, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *New England Journal of Medicine* 2004;351(17): 1741-1751.

133. Ormerod LP. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. 77iorax2001;56(6):494-499.

134. Campbell IA, Dyson AJ. Lymph node tuberculosis: *a* comparison of various methods of treatment. *Tubercle* I977;58(4):171-I79.

135. British Thoracic Society Research Committee. Short course chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial. *British Medical journal* (Clinical researched) 1985;290{6475):1106-1108.

136. British Thoracic Society Research Committee. Six-months versus nine-months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: preliminary results. *Respiratory Medicine* 1992;86(1):15~19,

137. Campbell IA, Ormerod LP, Friend JA, Jenkins PA, Prescott RJ. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Respiratory Medicine* 1993;87(8):621-623,

138. Loenhout-Rooyackers JH, Laheij RJ, Richter C, Verbeek AL Shortening the duration of treatment for cervical tuberculous lymphadenitis. *European Respiratory Journal 200Q;lS(l}:\92--\95,*

139. Yuen AP, Wong SH, Tarn CM, Chan SL *et al* Prospective randomized study of thrice weekly six-month and nine-month chemotherapy for cervical tuberculous lymphadenopathy. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 1997;! 16(2):189-192.

140. Tuberculosis Section; Health Protection Agency Centre for Infections. *Annual report on tuberculosis cases reported in 2002 in England, Wales and Northern Ireland: enhanced tuberculosis surveillance.* London; Health Protection Agency, 2005.

141. Upadhyay SS, Saji MJ, Yau AC. Duration of antituberculosis chemotherapy in conjunction with radical surgery in the management of spinal tuberculosis. *Spine* 1996;21(16):1898-1903.

142. Medical Research Council Working Party on tuberculosis of the spine Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. *International Orthopaedics* 1999;23(2):73-81.

143. Parthasarathy R, Sriram K, Santha T, Prabhakar R *et al* Short-course chemotherapy for tuberculosis of the spine: a comparison between ambulant treatment and radical surgery - ten-year report. *Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 1999;81B(3):464-471,

144. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. A controlled trial of ambulant outpatient treatment and in-patient rest in bed in the management of tuberculosis of the spine in young Korean patients on standard chemotherapy. *Journal of Hone & Joint Surgery British Volume* 1973;55B{4): 678-697.

145. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine, A 5-year assessment of controlled trials of inpatient and outpatient treatment and of plaster-of-paris jackets for tuberculosis of the spine in children on standard chemotherapy. *Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 1976;58B{4): 399-411.

146. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. A controlled trial of plaster-of-paris jackets in the management of ambulatory outpatient treatment of tuberculosis of the spine in children on standard chemotherapy: a study in Pusan, Korea. *Tubercle* 1973;54(4):261-282.

147. Medical Research Council Working Party, A controlled trial of debridement and ambulatory treatment in the management of tuberculosis of the spine in patients on standard chemotherapy,- *a* study in Bulawayo, Rhodesia. *Journal of Tropical Medicine & Hygiene* 1974;77(4):72—92,

148. Medical Research Council Working Party on tuberculosis of the spine. A controlled trial of anterior spinal fusion and debridement in the surgical management of tuberculosis of the spine in patients on standard chemotherapy: *a* study in two centres in South Africa. *Tubercle* 1978;59(2):79-105.

149. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. Five-year assessments of controlled trials of ambulatory treatment, debridement and anterior spinal fusion in the management of tuberculosis of the spine: studies in Bulawayo (Rhodesia) and in Hong Kong. *Journal of Bone & Joint Surgery British Volume* 1978;60B(2):163-177,

150. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. A controlled trial of anterior spinal fusion and debridement in the surgical management of tuberculosis of the spine in patients on standard chemotherapy: a study in two centres in South Africa. *Tubercle* 1978;59(2):79-105.

151. Griffiths DL, Seddon H, Ball J, Darbyshire J *et al.* A controlled trial of short-course regimens of chemotherapy in patients receiving ambulatory treatment or undergoing radical surgery for tuberculosis of the spine. *Indian Journal of Tuberculosis* 1989;36(2 SUPPL.).

152. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ *et al.* Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei, *Lancet* 1987;2(8573);1418-1422.

153. Strang JIG, Karaza HHS, Gibson DG, Allen BW *et al* Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988;2(86H):759-764.

154. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink]A, Commerford P. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *The Cochrane Library* 2002;(4).

155. Ntsekhe M, Wiysonge C, Volmink JA, Commerford PJ> Mayosi BM. Adjuvant corticosteroids for tuberculous pericarditis: promising, but not proven. *Monthly Journal of the Association of Physicians* 2003;96(8):593-599,

156. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town; an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. *South African Medical Journal* 1959;33:810-817.

157. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S *et al* Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000;84(2): 183-188.

158. Strang JIG. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *Quarterly Journal of Medicine* 2004;97(8):S25-535.

159. Anadol D, Kiper N, Gocmen A, Ozcelik U. Intermittent chemotherapy for miliary tuberculosis in children. *Turkish Journal of Pediatrics* 1999;41(l):53-59.

160. Ormerod LP, Green RM, Horsfield N. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988-2000, *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2002;6(8):662-665,

161. Hayden SP, Springett VH. An assessment of the place of follow-up pulmonary tuberculosis. *British Journal of Diseases of the Chest* 1978;72(3):217-221.

162. Pearce SJ, Home NW. Follow-up of patients with pulmonary tuberculosis adequately treated by chemotherapy: is this really necessary? *Lancet* 1974;2{7881):fj41-643.

163. Bailey WC, Thompson DH, Jacobs S, Zisklnd M, Greenberg HB. Evaluating the need for periodic recall and re-examination of patients with inactive pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 1973;107(5):854-857.

164. Edsall J, Collins G. Routine follow-up of inactive tuberculosis, a practice to be abandoned. *American Review of Respiratory Disease* 1973;i07(5):850-853.

165. Pamra SP, Prasad G, Mathur GP. Relapse in pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 1976;113(I):67-72.

166. World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveilance, planning, financing.* Switzerland: World Health Organization, 2004.

167. Bayer R, Stayton C, Desvarieux M, Healton C *et al* Directly observed therapy and treatment completion for tuberculosis in the United States; is universal supervised therapy necessary? *American Journal of Public Health* 1998[88(7):1052-1058.

168. Garner P. What makes DOT work? Directly observed therapy. *Lancet* 1998;352(9137):1326-1327.

169. Garner P, Volmink J. Directly observed therapy (letter). *Lancet* 1997;350(9078):666-667.

170. Chauik CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: consensus statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel, *journal of the American Medical Association* 1998;279(12):943-948.

171. Hill AR, Manikal VM, Riska PF. Effectiveness of directly observed therapy (DOT) for tuberculosis: a review of multinational experience reported in 1990-2000, *Medicine* 2002;81{3):179-193.

172. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *The Cochrane Library* 2003;(1).

173. Maclntyre CR, Goebel K, Brown GV, Skull S *et al* A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2003;7{9) :848-854,

174. Matteelli A, Casalini C, Raviglione MC, El Hamad I *et al.* Supervised preventive therapy for latent tuberculosis infection in illegal immigrants in Italy. *American Journal of Respiratory & Critical Care* M«fom<>2000;162(5):1653~1655.

175. Tandon M. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. *Indian Journal of Medical Sciences* 2002;56(1): 19-21,

176. Tulsky JP, Pilote L, Hahn JA, Zolopa A] *et al* Adherence to isoniazid prophylaxis in the homeless: a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160(5):697- 702,

177. Chauik P, Kazandjian VA, Comprehensive case management models for pulmonary tuberculosis. *Disease Management & Health Outcomes* 2003;11(9):571-577.

178. Kamolratanakul P. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene* 1999;93{5):552-557.

179. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: *a* randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet* 2001;357(9257):664-669.

180. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet* 1998;352(9137):1340-1343.

181. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2000;4(6):550~554,

182. Malotte CK, Hollingshead JR, Larro M. Incentives vs outreach workers for latent tuberculosis treatment in drug users. *American Journal of Preventive Medicine* 2001;20(2): 103-107.

183. Chaisson RE, Barnes GL, Hackman J, Watkinson L *et al.* A randomized, controlled trial of interventions to improve adherence to isoniazid therapy to prevent tuberculosis in injection drug users. *American Journal of Medicine* 2001;110(8):610-615.

184. Wanciwalo E> Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *Internationa! Journal of Tuberculosis & Lung Disease 2Q0i;S(l0yA248~l254.*

185. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C *et al* Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in KiLombero district, Tanzania. *Tropical Medicine & International Health* 2003;8(3):204-210,

186. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpananthan S *et al* Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Tropical Medicine & Inter national Health* 2G04;9(5): 559-5 65,

187. Mullen PD. Compliance becomes concordance. *British Medical Journal* 1997;314(7092):691-692

188. Onnerod LP. Management of pulmonary and lymph node tuberculosis notified in 1998 in England and Wales. *Clinical*

Medicine 2003;3(1):57~61.

189. Fox W. Compliance of patients and physicians: experience and lessons from tuberculosis (1). *British Medical journal* 1983;287(6384):33~35.

190. Fox W. Compliance of patients and physicians: experience and lessons from tuberculosis (II). *British* MerfJCflJ/owrnaJ1983;287(6385): 101-105.

191. Volmink J, Garner P. Systematic review of randomised controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment. *British Medical Journal* 1997:315(7120): 1403-1406.

192. Jin BW, Kim SC, Mori T, Shimao T. The impact of intensified supervisory activities on tuberculosis treatment, *Tubercle & Lung Disease* 1993;74(4):267-272,

193. Paramasivan R, Parfhasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Indian Journal of Tuberculosis* 1993;40:185-190.

194. Piiote L, Tulsky JP, Zolopa AR, Hahn JA *et al.* Tuberculosis prophylaxis in the homeless: a trial to improve adherence to referral. *Archives of Internal Medicine* 1996;156(2):161-165.

195. Salleras SL, Alcaide MJ, Altet GMN, Canela SJ *et al.* Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculosis chemoprophylaxis in school children: a randomized clinical trial. *Tubercle & Lung Disease* 1993;74(1):28-31.

196. Morisky DE, Malotte CK, Choi P *et al.* A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Education Quarterly* 1990;17(3):253-267.

197. Krishnaswami KV, Somasundaram PR, Tripathy SP, Vaidyanathan B *et al* A randomised study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in south India. *Tubercle* 1981;62(2):103-112.

198. Liefooghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran MB, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *International Journal of Tuberculosis ^ Lung Disease* 1999;3(12);1073-1080.

199. Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2002;6(4):313-319.

200. Dick J, Lombard C. Shared vision-a health education project designed to enhance adherence to antituberculosis treatment. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 1997;1(2): 181—186.

201. Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2001 ;5(I):96-98.

202. Davidson H, Schluger NW, Feldman PH, Valentine DP *et al.* The effects of increasing incentives on adherence to tuberculosis directly observed therapy. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2000;4(9):860-865.

203. Barnwell MD, Chitkara R, Lamberta F. Tuberculosis prevention project. *Journal of the National Medical Association* 1992;84(12):1014-1018.

204. Hovel! MP, Sipan CL, Blumberg FJ, Hofstetter CR *el al.* Increasing Latino adolescents' adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a controlled trial. *American Journal of Public Health* 2003;93(11):1871-1877,

205. Morisky DE, Malolte CK, Ebin V, Davidson ? *et al.* Behavioral interventions for the control of tuberculosis among adolescents. *Public Health Reports* 20Ol;l 16(6):568—574.

206. White MC, Tulsky JP, Reilly P, Mcintosh HW *et al* A clinical trial of a financial incentive to go to the tuberculosis clinic for isoniazid after release from jail. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 1998;2{6);506-512.

207. Tulsky JP, Hahn JA, Long HL, Chambers DB *et al.* Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2004;8(1):83~91.

208. White MC, Tulsky JP, Goldenson J, Portillo CJ *et al* Randomized controlled trial of interventions to improve follow-up for latent tuberculosis infection after release from jail. *Archives of Internal Medicine* 2002;162{9):1044-1050.

209. British Thoracic Association, A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First Report: results during chemotherapy. *British Journal of Diseases of the Chest* 1981;75{2):141-153.

210. Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB *et al.* Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe: recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *European Respiratory Journal* 1998;12(2):505~510.

211. White VLC, Moore-Gillon J, Resource implications of patients with multidrug resistant tuberculosis. *Thorax* 2000;55(ll):962-963.

212. World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Dug Resistance Surveillance.* Geneva: World Health Organization, 2004.

213. Djuretic T, Herbert J, Drobniewski F, Yates M *et al.* Antibiotic resistant tuberculosis in the United Kingdom:1993-1999. *Thorax* 2002;57(6}:477^82.

214. Al Jarad N, Parastatides S, Paul EA, Sheldon CD *et al* Characteristics of patients with drug resistant and drug sensitive tuberculosis in East London between 1984 and 1992. *Thorax* 1994;49(8):808-83;0,

215. Pritchard AJ, Hayward AC, Monk PN, Neat KR. Risk factors for drug resistant tuberculosis in Leicestershire-poor adherence to treatment remains an important cause of resistance. *Epidemiology & Infection* 2003;130{3):481-483.

216. Conaty SJ, Hayward AC. Explaining risk factors for drug resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiology & Infection* 2004;132:1099-1108.

217. Anastasis D, Pillai G, Rambiritch V, Abdool Karim SS. A retrospective study of human immunodeficiency virus infection and drug-resistant tuberculosis in Durban, South Africa. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 1997;l(3):220-224.

218. Githui WA, Juma ES, Van Gorkom J, Kibuga D *et al* Antituberculosis drug resistance surveillance in Kenya, 1995. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* I998;2(6):499-505.

219. Weyer K, Groenewald P, Zwarenstein M, Lombard CJ. Tuberculosis drug resistance in the Western Cape. *South African Medical Journal* 1995;85(6):499-504.

220. Wilkinson D, Pillay M, Davies GR, Sturm AW, Resistance to antituberculosis drugs in rural South Africa: rates, patterns, risks, and transmission dynamics. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene* 1996;90(6):692-695.

221. Moore M, Onorato IM, McCray E, Castro KG. Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. *Journal of the American Medical Association* 1997;278(10):833~837.

222. Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Carbonnelle B, Grosset J. Surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance sn France, 1995-1997. AZAY Mycobacteria Study Group. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2000i4(7):665-672.

223. Lambregts-Van Weezenbeek CSB, Jansen HM, Nagelkerke NJD, Van Klingeren B, Veen J, Nationwide surveillance of drug-resistant tuberculosis in the Netherlands: rates, risk factors and treatment outcome, *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 1998;2(4):288~295.

224. Heibling P, Altpeter E, Raeber PA, Pfyffer GE, Zellweger JP. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995-1997: the central link. *European Respiratory Journal 20QO;\6{2}:200-202.*

225. Sharnia SK, Turaga KK, Balamurugan A, Salia PK *et al.* Clinical and genetic risk factors for the development of multi-drug resistant tuberculosis in non-HIV infected patients at a tertiary care center in India: a case-control study. *Infection, Genetics 6-Evolution* 2003;3(3): 183-188.

226. Salomon N, Perlman DC, Friedmann P, Buchstein S *et al* Predictors and outcome of multidrug-resistant tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 1995;21{5):1245-1252.

227. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Watte D *et al.* Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *New England Journal of Medicine* 1993;328(8):527-532.

228. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheinier S *et al* Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *New England Journal of Medicine* 1995;333(14):907—911.

229. Herrera D. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak on an HIV ward-Madrid, Spain, 1991-1995. *Morbidity & Mortality Weekly Report* 1996;45(16):330-333.

230. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF *et al.* Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2004;169(10): 1103-1109.

231. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hotlender ES *et al* Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994-1997. *Chest* 2001;120(2);343-348.

232. Breathnach AS, de Ruiter A, Holdsworth GM, Bateman NT *et al.* An outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis in a London teaching hospital. *Journal of Hospital Infection* 1998;39(2):111-117,

233. Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del Castillo R *et al.* Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to patients and health care workers. *Annals of Internal Medicine 1995;\22{2}:90~95.*

234. Stroud LA, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT *et al.* Evaluation of infection control measures in preventing the nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in a New York City hospital. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 1995;16(3): 141-147.

235. Wenger PN, Otten J, Breeden A, Orfas D *et al.* Control of nosocomical transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among healthcare workers and HIV-infected patients. *Lancet* 1995;345(8944):235-240.

236. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM, Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *The Cochrane Library* 1999;(1).

237. Girling DJ, Chan SL. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemopropbylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *American Review of Respiratory Disease* 1992;145:36-41.

238. Thompson NJ. 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. *Bulletin of the World Health Organization* 1982;60(4):555-564.

239. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL *et al.* Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Annals of Internal Medicine* 2002;137(8):640-647.

240. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003;123(1):102-106.

241. Leung CC, Law WS, Chang KC, Tarn CM *et al.* Initial experience on rifampin and pyrazinamide vs isoniazid in the treatment of latent tuberculosis infection among patients with silicosis in Hong Kong. *Chest* 2003;124(6):2112-2118.

242. Gupta DK, Kumar R, Nath N, Kothari AK. Chemoprophylaxis in high risk children-analysis of 8 years' follow up: preliminary report. *Indian Journal ofTubercutosis* 1993;40:125-127,

243. Ormerod LP, Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Archives of Disease in Childhood* 1998:78(2): 169-171.

244. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P *et al.* Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection; a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999;13(4):501-507.

245. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *British Medical Journal* 1998;317(7159):625-629.

246. Woldehanna S, Volmiaik J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *The Cochrane Library* 2OO4;[l):CD0O0H71.

247. Wilkinson D. Drugs for preventing tuberculosis in HIV infected persons. *The Cochrane Library* 2000;(4).

248. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory &• Critical Care Medicine* 2000;I61(4 Pt 2):S221-S247.

249. Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection - New York and Georgia, 2000. *Morbidity & Mortality Weekly Report* 2001;50(15):289-291.

250. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection *Morbidity & Mortality Weekly Report* 200T;50(34):733-735.

251. Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2002;6(11):995-1000.

252. Enarson DA. 'The epidemiological basis of tuberculosis control'. In: *Clinical tuberculosis,* London, Chapman & Hall, 1998.

253. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *Journal of the American Medical Association* 1999;282(7):677-686.

254. Cohn DL, El Sadr WM. 'Treatment of latent tuberculosis infection'. In: *Tuberculosis: a comprehensive international approach. Second ed.* New York: Marcel Dekker, 2000.

255. Sehvyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE *et al* A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* 1989;320(9):545-550.

256. Ferebee SH, Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Bibliotheai Tuberculosa* 1970;26:28-106,

257. Sutherland I, Svandova E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle* 1982;63(4);255-268.

258. Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis: a veterans administration cooperative study XII. *Chest* 1978;73(l):44-48.

259. Steinbruck P, Dankova D, Edwards LB, Doster B, Livesay VT. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiologically diagnosed (French], *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis* 1972;47:144-171.

260. Palmer C, Jablon S, Edwards P. Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *American Review of Tuberculosis* 1957;76(4):517-539.

261. Lichtenstein 1H, MacGregor RR. Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature. *Review of Infectious Diseases* 1983;5(2):216-226,

262. Munoz P, Palomo], Munoz R, Rodriguez-Creixems M *et al* Tuberculosis in heart transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 1995;21(2):398-402.

263. Korner MM, Hirata N, Tenderich G, Minami K *et al.* Tuberculosis in heart transplant recipients. *Chest* 1997;lll(2):365-369.

264. Pickleman JR, Evans LS, Kane JM, Freeark R], Tuberculosis after jejunoileal bypass for obesity. *Journal of the American Medical Association* 1975;234(7):744.

265. Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunoileal bypass for obesity. *Annals of Interna! Medicine* 1977;87(5):S74-576.

266. Paul R, Silicosis in Northern Rhodesia copper miners. *Archives of Environmental Health* 1961;2:96-109.

267. Lundhi AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *American Journal of Medicine* 1979;67(4):597«602.

268. Qua S, Karim M, Elwood RK, FitzGerald JM. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 1998;2(12):989-991.

269. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphreys MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *American Journal of Medicine* 1980;68(l):59-65.

270. Thorn P, Brookes V, Waterhouse J. Peptic ulcer, partial gastrectomy, and pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal* 1956;(4967):603-608.

271. Snider DE. Tuberculosis and gastrectomy. *Chest* 1985;87(4}:414-415.

272. Steiger Z, Nickel WO, Shannon GJ, Nedwicki EG, Higgins RF. Pulmonary tuberculosis after gastric resection. *American Journal of Surgery* 1976;131(6):668—671.

273. Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes meihtus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *American Journal of Public Health* 1997;87(4);574-579.

274. Boucot K, Dillon E, Cooper D, Meier P, Richardson R. Tuberculosis among diabetics: the Philadelphia survey. *American Review of Tuberculosis* 1952;65(l:2):l-50.

275. Oscarsson PR Silwar H. Incidence of pulmonary tubereculosis among diabetics: search among diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Medica Scandinavia* 1958;16)(SuppI 335):23~48.

276. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *New England Journal of Medicine* 2001;345(15):1098-1104.

277. Wolfe F, Midland K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50(2):372—379.

278. The Britisli Thoracic Association. A study of a standardised contact procedure in tuberculosis. *Tubercle* 1978;59(4);245~259,

279. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bulletin of the World Health Organization* I990;68(i):93-108.

280. Fine PE. BaciEe Calmette-Guerin vaccines: a rough guide. *Clinical Infectious Diseases* 1995;20(1):11-14,

281. Wilson ME, Fineberg HV, Colditz GA. Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 1995;20(4):982-991.

282. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report -Tuberculosis Prevention Trial. *Bulletin of the World Health Organization* 1979;57(5):819~827.

283. Packe GE, Innes JA. Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case control study. *Archives of Disease in Childhood* 1988;63(3):277-281.

284. Hart PD, Surtherland I, Thomas J. The immunity conferred by effective BCG and vole bacillus vaccines, in relation to individual variations in induced tuberculin sensitivity and to technical variations in the vaccines. *Tubercle* 1967;48:201-210.

285. Hart PD, Sutherland I, BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life: final report to the Medical Research Council. *British Medical Journal* 1977;2(6Q82):293~295,

286. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS *et al.* Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. *Journal of the American Medical Association 20Q4\291{l7):2W6-209l.*

287. Joseph CA, Watson JM, Fern KJ. BCG immunisation in England and Wales: a survey of policy and practice in schoolchildren and neonates, *British Medical Journal* 1992;305(68S2):495-498.

288. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF *et al.* The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995;96(l;Pt]):29-35.

289. Wasz-Hockert 0, Genz H, Landmann H, Ocklitz HW. The effects of systematic BCG vaccination of newborn on the incidence of post-primary tuberculous meningitis in childhood. *Padiatrie und Gratzgebictc 1969i2%(6)'M5-370.*

290. Altet Gomez MN, Alcaide MJ, Canela SJ, Serra ML, Salieras SL. Retrospective evaluation of the efficacy of the BCG vaccination campaign of newborns in Barcelona, Spain. *Tubercle & Lung Disease* 1993;74(2):100-105.

291. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis; a statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tubercle & Lung Disease* 1994;75{3}:179-180.

292. Sutherland I. Effectiveness of BCG vaccination in England and Wales in 1983. *Tubercle* 1987;68(2): 81-92.

293. Sutherland I, Springett VH. The effects of the scheme for BCG vaccination of schoolchildren in England and Wales and the consequences of discontinuing the scheme at various dates. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1989;43(1): 15-24.

294. Ormerod LP, Charlett A, Gilham C, Darbyshire JH, Watson JM. Geographical distribution of tuberculosis notifications in national surveys of England and Wales in 1988 and 1993: report of the Public Health Laboratory Service/British Thoracic Society/Department of Health Collaborative Group. Thorax 1998;53(3):176-181.

295. Saeed M, Reid A, Nichols T, Rose AMC *et al. An update of the effect of a schools' BCG programme in England and Wales.* London: Health Protection Agency, 2002

296. Ormerod LP. Is new immigrant screening for tuberculosis still worthwhile? *Journal of Infection* 1998; 37(l):39-40.

297. Ormerod LP. Tuberculosis screening and prevention in new immigrants 1983-88. *Respiratory Medicine* 1990;84(4):269-

271.

298. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME *et al.* Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Journal of the American Medical Association* I994;271(9):698-702.

299. Chaloner JH, Ormerod LP. Assessment of the impact of BCG vaccination on tuberculosis incidence in south Asian adult immigrants. *Communicable Disease & Public Health* 2002;5(4):338-340,

300. Meredith S, Watson JM, Citron KM, Cockcroft A, Darbyshire JH. Are healthcare workers in England and Wales at increased risk of tuberculosis? *British Medical Journal* 1996;313(7056):522-525,

301. Brewer TF, Colditz GA. Bacille Calmette-Guerin vaccination for the prevention of tuberculosis in health care workers. *Clinical Infectious Diseases* 1995;20(1}:136-142.

302. Jin BW, Hong YP, Kim SJ. A contact study to evaluate the BCG vaccination programme in Seoul. *Tubercle* 1989;70(4):241-248.

303. Capewell S, Leitch AG. The value of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh, *British Journal of Diseases of the Chest* 1984;78(4):317~329.

304. Rubilar M, Brochwicz-Lewinski MJ, Anderson M, Leitch AG. The outcome of contact procedures for tuberculosis in Edinburgh, Scotland 1982-1991, *Respiratory Medicine* 1995;89(2):113~120.

305. Kritski AL, Marques MJ, Rabahi MF, Vieira MA *et at.* Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1996;153(l):331-335.

306. Esmonde TF, Petheram IS. Audit of tuberculosis contact tracing procedures in south Gwent, *Respiratory Medicine* 1991 ;85(5):421-424,

307. Hussain SF, Watura R, Cashman B, Campbell IA, Evans MR. Tuberculosis contact tracing: are the British Thoracic Society guidelines still appropriate? *Thorax* 1992;47(11):984-985.

308. Kumar S, limes JA, Skinner C, Yield from tuberculosis contact tracing in Birmingham. *Thorax* 1992; 47:875.

309. Ormerod LP. Tuberculosis contact tracing. Blackburn 1982-90. *Respiratory Medicine* 1992;87(2):127-131,

310. Teak C, Cundall DB, Pearson SB. Time of development of tuberculosis in contacts. *Respirator)' Medicine* 1991;85(6):475-477.

311. Ansari S, Thomas S, Campbell IA, Furness L, Evans MR. Refined tuberculosis contact tracing in a low incidence area. *Respiratory Medicine* 1998;92(9):1127-1131.

312. Hardinge FM, Black M, Chamberlain P. TB contact tracing in South Buckinghamshire from 1994 to mid 1998. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1999;159(Suppl): a303.

313. Irish C, Jolly E, Baker T. Contact tracing smear negative and non-pulmonary tuberculosis in a high incidence area. *Thorax* 1997;52(Suppl 6): a34.

314. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC *et al* Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353(9151):444-449.

315. Hernandez-Garduno E, Cook V, Kinimoto D, Elwood RK, Black WA. Transmission of tuberculosis from smear-negative patients: a molecular epidemiology study. 27io)YWi:2004;59{4):286-290.

316. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis* 1975;50(1);90~106,

317. Lobato MN, Royce SE, Mohle-Boetani JC. Yield of source-case and contact investigations in identifying previously undiagnosed childhood tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2003;7(12 Suppl. 3):S391-S396.

318. Driver CR, Cordova IM, Munsiff SS. Targeting tuberculosis testing: the yield of source case investigations for young children with reactive tuberculin skin tests. *Public Health Reports* 2002;! 17(4):366~372.

319. Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V *el al* Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *Journal of the American Medical Association* 2002;287(8):991-995.

320. Liippo KK, Kulmala K, Tala EO. Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. *American Review of Respiratory Disease* 1993;148(l):235-236.

321. Hussain SF, Watura R, Cashman B, Campbell IA, Evans MR. Audit of a tuberculosis contact tracing

322. clinic. *British Medical Journal* 1992;304(6836):1213-1215,

323. Dei Castillo OD, Penafiel CM, Alvarez GF, Soto Campos JG, *et al.* Investigation of tuberculosis contacts

324. in a nonhospital pneumology practice. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*

325. 1999;18(ll):790-795.

326. Li J, Driver CR, Munsiff .SS, Fujiwara PI. Finding contacts of homeless tuberculosis patients in New York City. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2003;7(12 Suppl.3):S397-S404.

327. van Deutekom H, Hoijng SP, de Haas PE, Langendam MW *et al* Clustered tuberculosis cases: do they represent recent transmission and can they be detected earlier? *American Journal of Respiratory 6- Critical Care Medicine* 2004; 169(7):806-810.

328. Nitta AT, Knowles LS, Kim J, Lehnkering EL *et al* Limited transmission of multidrug-resistant tuberculosis despite a high proportion of infectious cases in Los Angeles County, California. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2002;165(6):812~8I7.

329. Bishai WR, Graham NM, Harringtons, PopeDS *etal.* Molecular and geographic patterns of tuberculosis transmission after 15 years of directly observed therapy. *Journal of the American Medical Association* 1998;280(19):1679-1684.

330. Barnes PF, Yang Z, Preston-Martin S, Pogoda JM *etal.* Patterns of tuberculosis transmission in Central Los Angeles. *Journal of the American Medical Association* 1997;278(14):1159-1163.

331. Solsona J, Cayla JA, Verdu E, Estrada MP *et al.* Molecular and conventional epidemiology of tuberculosis in an inner city district, *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2001;5(8):724~73L

332. Ruddy MC, Davies AP, Yates MD, Yates S *et al.* Outbreak of isoniazid resistant tuberculosis in north London. *Thorax* 2004;59(4):279-285,

333. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tubercle & Lung Disease* 1992;73{2):73-76.

334. PHLS. Enhanced surveillance of *Mycobacterium bovis* in humans. *Communicable Disease Weekly* 1998; 8(32):281-284.

335. Lobue PA, LeClair JI, Moser KS. Contact Investigation for cases of pulmonary *Mycobacterium bovis. International journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2004;8(7):868-872.

336. Driver CR, ValwaySE, Morgan WM, Onorato IM, Castro KG. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* associated with air travel. *Journal of the American Medical Association* I994;272(13):1031-i035.

337. Whitlock G, Calder L, Perry H. A case of infectious tuberculosis on two long-haul aircraft flights: contact investigation. *New Zealand Medical Journal* 2001;114(1137):353—355.

338. Wang PD. Two-step tuberculin testing of passengers and crew on a commercial airplane. *American Journal of Infection Control* 2000;28(3):233-238.

339. Kenyon TA, Valway SE, Ihle WW, Onorato IM, Castro KG. Transmission of multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during a long airplane flight. *New England Journal of Medicine* 1996;334(15): 933-938.

340. Miller MA, Valway S, Onorato IM. Tuberculosis risk after exposure on airplanes. *Tubercle & Lung Disease* 1996;77(5):414-419.

341. Moore M, Fleming KS, Sands L. A passenger with pulmonary/laryngeal tuberculosis: no evidence of transmission on two short flights. *Aviation Space & Environmental Medicine* 1996;67(11):1097~1100.

342. Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S *et al* Extensive transmission *of Mycobacterium tuberculosis* from a child. *New England Journal of Medicine* 1999;34](20):1491-149S.

343. Department of Health. *Bovine Tuberculosis guidance on management of the public health consequences of tuberculosis in cattle in England and Wales,* London: DH, 2000.

344. Phillips L, Carlile J, Smith D, Epidemiology of a tuberculosis outbreak in a rural Missouri high school. *Pediatrics* 2004;113(6):e514-e519.

345. Ridzon R, Kent JH, Valway S, Weismuller P *et al,* Outbreak of drug-resistant tuberculosis with second-generation transmission in a high school in California. *Journal of Pediatrics* 1997;131(6):863-868.

346. The Lodi Tuberculosis Working Group. A school and community-based outbreak of *Mycobacterium tuberculosis* in northern Italy, 1992-3, *Epidemiology & Infection* 1994;113(1):83~93,

347. Rothman LM, Dubeski G, School contact tracing following a cluster of tuberculosis cases in two Scarborough schools. Canadian Journal of Public Health Revue 1993;84(5):297-302.

348. Sacks JJ, Brenner ER, Breeden DC, Anders HM, Parker RL. Epidemiology of a tuberculosis outbreak in a South Carolina junior high school. *American Journal of Public Health* 1985;75(4):361-365.

349. Calder L, Hampton L, Prentice D, Reeve M *et al,* A school and community outbreak of tuberculosis in Auckland. *New Zealand Medical Journal* 2000;! 13(1105):7i-74.

350. Connolly K, Murphy C, A school outbreak of tuberculosis. *Irish Medical Journal* 1987;80(12):41S.

351. Wales JM, Buchan AR, Cookson JB, Jones DA, Marshall BS. Tuberculosis in a primary school: the Uppingham outbreak. *British Medical Journal* {clinical research ed) 198S;291 (6501):1039—1040.

352. Light IJ, Saidieman M, Sutherland JM. Management of newborns after nursery exposure to tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease* 1974;109(4):415-419.

353. Agata E-MC, Wise S, Stewart A, Lefkowitz LB, Jr. Nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from an extrapulmonary site. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2001 ;22(1): 10-12.

354. Drobniewski FA, Ferguson J, Barritt K, Higgins RM *ct al,* Follow up of an immunocompromised contact group of a case of open pulmonary tuberculosis on a renal unit. *Thorax* 1995;50(8):863-868.

355. Zaza S, Blumberg HM, Beck-Sague C, Haas WH *et al.* Nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis:* role of health care workers in outbreak propagation. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 172((5);1542-1549.

356. Zaza S, Beck-Sague CM, Jarvis WR. Tracing patients exposed to health care workers with tuberculosis. *Public Health Reports* 1997;] 12(2): 153-157.

357. George RH, Gully PR, Gill ON, limes JA *et al* An outbreak of tuberculosis in a children's hospital *Journal of Hospital Infection*]986;8(2):129-142.

358. Medical Research Council Tuberculosis and Chest Diseases Unit. National survey of tuberculosis notifications in England and Wales 1978-9. *British Medical Journal* 1980;281(6245);895-898.

359. Bothamley GH, Rowan JP, Griffiths CJ, Beeks M *et al* Screening for tuberculosis: the port of arrival scheme compared with screening in general practice and the homeless. Thorax 2002;57(l):45-49.

360. Verver S, Bwire R, Borgdorff MW. Screening for pulmonary tuberculosis among immigrants: estimated effect on severity of disease and duration of infectiousness. *International journal of Tuberculosis &Lung Disease* 2001;5(5):419-425.

361. El Hamad I, Casalini C, MatteellL A, Casari S *et al* Screening for tuberculosis and latent tuberculosis infection among undocumented immigrants at an unspecialised health service unit. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 2001;5(8):712-7I6.

362. Kelly PM, Scott L, Krause VL Tuberculosis in East Timorese refugees: implications for health care needs in East Timor. *International Journal of Tuberculosis 6- Lung Disease* 2002;6(11):980-987.

363. Truong DH, Hedemark LL, Mickman JK, Mosher LB *et al.* Tuberculosis among Tibetan immigrants from India and Nepal in Minnesota, 1992-1995. *Journal of 'the American Medical Association* 1997;277(9): 735-738.

364. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of South East Asian Refugees. A five-year surveillance study. *American Review of Respiratory Disease* 1988;137(4):805-809.

365. Capewell S, France A], Anderson M, Leitch AG. The diagnosis and management of tuberculosis in common hostel dwellers. *Tubercle* 1986;67(2):125-131.

366. Patel KR, Pulmonary tuberculosis in residents of lodging houses, night shelters and common hostels in Glasgow: a 5-year prospective survey. *British Journal of Diseases of the Chest* I985;79(l):60-66,

367. Kumar D, Citron KM, Leese J, Watson JM. Tuberculosis among the homeless at a temporary shelter in London: report of a chest x ray screening programme. *Journal of Epidemiology 6- Community Health* 1995;49(6}:629~633.

368. Griffin RG, Hoff GL. Tuberculosis screening in Kansas City homeless shelters. *Missouri Medicine* 1999;96(10):496-499.

369. Kermode M, Crofts N, Miller P, Speed B, Streeton J. Health indicators and risks among people experiencing homelessness in Melbourne, 1995-1996. *Australian & New Zealand Journal of Public Health* 1998;22(4):46 4-470.

370. Southern A, Premaratne N, English M, Balazs J, O'Sullivan D, Tuberculosis among homeless people in London: an effective model of screening and treatment. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease* 1999;3(11):1001-1008.

371. Layton MC, Cantwell MF, Dorsinville GJ, Valway SE *et al.* Tuberculosis screening among homeless persons with AIDS living in single-room-occupancy hotels. *American Journal of Public Health* 1995; 85(11):1556-1S59.

372. Lunn TA> Mayho V. Incidence of pulmonary tuberculosis by occupation of hospital employees in the National Health Service in England and Wales 1980-84. *Journal of the Society of Occupational Medicine* 1989;39(l):30-32.

373. Hill A, Burge A, Skinner C, Tuberculosis in NHS hospital staff in the west Midlands region of England, 1992-5, *Thorax* J997;52(ll):994-997.

374. Wiggam SL, Hayward AC. Hospitals in England are failing to follow guidance for tuberculosis infection control - results of a National Survey. *Journal of Hospital Infection* 2000;46(4):257-262.

375. Bangsberg DR, Crowley K, Moss A, Dobkin JF *etal.* Reduction in tuberculin skin-test conversions among medical house staff associated with improved tuberculosis infection control practices. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 1997;18(8):566-570.

376. BSumberg HM, Wafkins DL, Berschling JD, Antle A *el al.* Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. *Annals of Internal Medicine* 1995;122(9):658-663.

377. Fella P, Rivera P, Hale M, Squires K, Sepkowitz K. Dramatic decrease in tuberculin skin test conversion rate among employees at a hospital in New York City. *American Journal of Infection Control* 1995;23(6):352~356,

378. Jereb JA, Klevens RM, Privett TD, Smith PJ *et al.* Tuberculosis in health care workers at a hospital with an outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis. Archives of Internal Medicine* 1995;155(8):854-859.

379. Behrman AJ, Shofer FS. Tuberculosis exposure and control in an urban emergency department. *Annals of Emergency Medicine* 1998;31(3):370-375.

380. Menzies D, Fanning A, Yuan L, FitzGerald JM. Hospital ventilation and risk for tuberculous infection in Canadian health care workers. Canadian Collaborative Group in Nosocomial Transmission of TB. *Annals of Internal Medicine* 2000;133{10):779-789.

381. Singh D, Sutton C, Woodcock A. Repeat tuberculin testing in BCG-vaccinated subjects in the United Kingdom. The booster effect varies with the time of reading, *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 20Qlil64(6):962-964.

382. Nursing and Midwifery Council. *The NMC Code of Professional Conduct: standards for conduct, performance and ethics.* London: NMC, 2004

383. Darbyshire JH. Tuberculosis in prisons. *British Medical Journal* 1989;299(6704):874.

384. Bock NN, Reeves M, I.aMarre M, DeVoe B. Tuberculosis case detection in a state prison system. *Public Health Reports* 1998;113(4):359-364.

385. Saunders DL, Olive DM, Wallace SB, Lacy D *et al.* Tuberculosis screening in the federal prison system: an opportunity to treat and prevent tuberculosis in foreign-born populations, *Public Health Reports* 2001;116(3):210~218.

386. Klopf LC. Tuberculosis control in the New York State Department of Correctional Services: a case management approach. *American Journal of Infection Control* 1998;26(5):534~537.

387. Puisis M, Feinglass J, Lidow E, Mansour M, Radiographic screening for tuberculosis in a large urban county jail. *Public Health Reports* 1996; 111 (4):330-334.

388. Health and Safety Executive. *Respiratory protective equipment at work: a practical guide HSG53.* Sudbury: HSE Books, 2005. Available from www.hsebooks.cotn/Books/

389. Interdepartmental Working Group on Tuberculosis. *The prevention and control of tuberculosis in the United Kingdom: UK guidance on the prevention and control of transmission of I. HIV-related tuberculosis 2. drug-resistant, including multiple drug-resistant, tuberculosis.* London: Department of Health, 1998.

16.1. Література (2011 р.)

1. Anon Hospital Episode Statistics 2003: Provided data used in section 11 (Internet download)

2. Adetifa IM, Lugos MD, Hammond A et al. (2007) Comparison of two interferon gamma release assays in the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in The Gambia. BMC Infectious Diseases 7: 122.

3. Alvarez-Leon EE, Espinosa-Vega E, Santana-Rodriguez E et al. (2009) Screening for tuberculosis infection in spanish healthcare workers: Comparison of the QuantiFERON-TB gold in-tube test with the tuberculin skin test. Infection Control & Hospital Epidemiology 30: 876-83.

4. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM et al. (2007) Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts.[see comment]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 175: 618-27.

5. Balcells ME, Perez CM, Chanqueo L et al. (2008) A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. International Journal of Infectious Diseases 12: 645-52.

6. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D et al. (2009) QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. European Respiratory Journal 33: 586-93.

7. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T et al. (2004) Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts.[see comment]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 170: 65-9.

8. Brodie D, Lederer DJ, Gallardo JS et al. (2008) Use of an interferon-gamma release assay to diagnose latent tuberculosis infection in foreign-born patients. Chest 133: 869-74.

9. Casas I, Latorre I, Esteve M et al. (2009) Evaluation of interferon-gamma release assays in the diagnosis of recent tuberculosis infection in health care workers. PLoS ONE [Electronic Resource] 4: e6686.

10. Chun JK, Kim CK, Kim HS et al. (2008) The role of a whole blood interferon-gamma assay for the detection of latent tuberculosis infection in Bacille Calmette-Guerin vaccinated children. Diagnostic Microbiology & Infectious Disease 62: 389-94.

11. Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu U et al. (2007) Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. International Journal of Tuberculosis & Lung Disease 11: 1177-82.

12. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC et al. (2006) Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children.[see comment]. Thorax 61: 616-20.

13. Cummings KJ, Smith TS, Shogren ES et al. (2009) Prospective comparison of tuberculin skin test and Quanti FERON-TB Gold In-Tube assay for the detection of latent tuberculosis infection among healthcare workers in a low-incidence setting. Infection Control & Hospital Epidemiology 30: 1123-6.

14. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K et al. (2009) Comparative performance of tuberculin skin test, Quanti FERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. Chest 135: 1010-8.

15. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K et al. (2008) Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis.[see comment]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 177: 1164-70.

16. Girardi E, Angeletti C, Puro V et al. Estimating diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection without a gold standard among healthcare workers.[see comment]. Euro Surveillance: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin 14: 2009.

17. Hansted E, Andriuskeviciene A, Sakalauskas R et al. (2009) T-cell-based diagnosis of tuberculosis infection in children in Lithuania: a country of high incidence despite a high coverage with bacille Calmette-Guerin vaccination. BMC Pulmonary Medicine 9: 41.

18. Harada N, Nakajima Y, Higuchi K et al. (2006) Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. Infection Control & Hospital Epidemiology 27: 442-8.

19. Hesseling AC, Mandalakas AM, Kirchner HL et al. (2009) Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. Thorax 64: 840-6.

20. Higuchi K, Harada N, Mori T et al. (2007) Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. Respirology 12: 88-92.

21. Higuchi K, Kondo S, Wada M et al. (2009) Contact investigation in a primary school using a whole blood interferon-gamma assay. Journal of Infection 58: 352-7.

22. Hotta K, Ogura T, Nishii K et al. (2007) Whole blood interferon-gamma assay for baseline tuberculosis screening among Japanese healthcare students. PLoS ONE 2

23. Janssens JP, Roux-Lombard P, Perneger T et al. (2008) Contribution of a IFN-gamma assay in contact tracing for tuberculosis in a low-incidence, high immigration area. Swiss Medical Weekly 138: 585-93.

24. Jones S, de GD, Wallach FR et al. (2007) Utility of Quanti FERON-TB Gold in-tube testing for latent TB infection in HIV-infected individuals. International Journal of Tuberculosis & Lung Disease 11: 1190-5.

25. Kang YA, Lee HW, Yoon HI et al. (2005) Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country.[see comment]. JAMA 293: 2756-61.

26. Kik SV, Franken WP, Arend SM et al. (2009) Interferon-gamma release assays in immigrant contacts and effect of remote exposure to Mycobacterium tuberculosis. International Journal of Tuberculosis & Lung Disease 13: 820-8.

27. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R et al. (2009) Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. Pediatrics 123: 30-7.

28. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL et al. (2007) Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 175: 737-42.

29. Mandalakas AM, Hesseling AC, Chegou NN et al. (2008) High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. International Journal of Tuberculosis & Lung Disease 12: 417-23.

30. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J et al. (2007) Comparison of quantiferon-TB gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. American Journal of Transplantation 7: 2797-801.

31. Matulis G, Juni P, Villiger PM et al. (2008) Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. Annals of the Rheumatic Diseases 67: 84-90.

32. Mirtskhulava V, Kempker R, Shields KL et al. (2008) Prevalence and risk factors for latent tuberculosis infection among health care workers in Georgia. International Journal of Tuberculosis & Lung Disease 12: 513-9.

33. National Institute for Health and Clinical Excellence (2005) Guideline development methods: information for national collaborating centres and guideline developers

34. O'Neal S, Hedberg K, Markum A et al. (2009) Discordant tuberculin skin and interferon-gamma tests during contact investigations: a dilemma for tuberculosis controllers. International Journal of Tuberculosis & Lung Disease 13: 662-4.

35. Okada K, Mao TE, Mori T et al. (2008) Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. Epidemiology & Infection 136: 1179-87.

36. Pai M, Gokhale K, Joshi R et al. (2005) Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing.[see comment]. JAMA 293: 2746-55.

37. Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P et al. (2006) Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. European Respiratory Journal 28: 31-4.

38. Ponce de LD, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S et al. (2008) Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. Journal of Rheumatology 35: 776-81.

39. Porsa E, Cheng L, Graviss EA (2007) Comparison of an ESAT-6/CFP-10 peptide-based enzyme-linked immunospot assay to a tuberculin skin test for screening of a population at moderate risk of contracting tuberculosis. Clinical & Vaccine Immunology: CVI 14: 714-9.

40. Porsa E, Cheng L, Seale MM et al. (2006) Comparison of a new ESAT-6/CFP-10 peptide-based gamma interferon assay and a tuberculin skin test for tuberculosis screening in a moderate-risk population. Clinical & Vaccine Immunology: CVI 13: 53-8.

41. Richeldi L, Losi M, D'Amico R et al. (2009) Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. Chest 136: 198-204.

42. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S et al. (2008) Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. American Journal of Gastroenterology 103: 2799-806.

43. Shovman O, Anouk M, Vinnitsky N et al. (2009) QuantiFERON-TB Gold in the identification of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis: a pilot study. International Journal of Tuberculosis & Lung Disease 13: 1427-32.

44. Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML et al. (2009) Comparison of screening procedures for Mycobacterium tuberculosis infection among patients with inflammatory diseases. Journal of Rheumatology 36: 1876-84.

45. Talati NJ, Seybold U, Humphrey B et al. (2009) Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. BMC Infectious Diseases 9: 15.

46. Topic RZ, Dodig S, Zoricic-Letoja I (2009) Interferon-gamma and immunoglobulins in latent tuberculosis infection. Archives of Medical Research 40: 103-8.

47. Tripodi D, Brunet-Court, Nael V et al. (2009) Evaluation of the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay for TB screening in French healthcare workers. Journal of Occupational Medicine & Toxicology 4: 30.

48. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E et al. (2008) Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment.[see comment]. Journal of Rheumatology 35: 1271-6.

49. Vinton P, Mihrshahi S, Johnson P et al. (2009) Comparison of Quanti FERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection. Infection Control & Hospital Epidemiology 30: 215-21.

50. Winje BA, Oftung F, Korsvold GE et al. (2008) Screening for tuberculosis infection among newly arrived asylum seekers: comparison of Quanti FERONTB Gold with tuberculin skin test. BMC Infectious Diseases 8: 65.

51. Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S et al. (2005) Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. International Journal of Tuberculosis & Lung Disease 9: 1242-7.

52. Zhao X, Mazlagic D, Flynn EA et al. (2009) Is the Quanti FERON-TB blood assay a good replacement for the tuberculin skin test in tuberculosis screening? a pilot study at Berkshire Medical Center. American Journal of Clinical Pathology 132: 678-86.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНИЙ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

1. NICE 117 Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, 2011

2. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection, 2011

3. Desk-guide for diagnosis and management of TB in children // International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 2010

4. Etambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children // WHO, 2006

5. WHO Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings, 2011

6. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2008

7. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011

8. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders, 2012

9. WHO Rapid advice: treatment of tuberculosis in children, 2010

10. WHO Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test, 2011

11. WHO Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed., 2009

12. WHO Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2006

13. Management of latent tuberculosis infection in children and adolescents: a guide for the primary care provider // New Jersey Medical School National Tuberculosis Center, 2004

14. Вакцина БЦЖ. Документ щодо позиції ВООЗ

15. Закон України від 05.07.2001 № 2586-III «Про протидію захворюванню на туберкульоз»

16. Закон України від 25.07.2012 року «Про затвердження Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012—2016 роки»

17. Наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів».

18. Наказ МОЗ України від 30.04.2009 року № 287 «Про порядок направлення на санаторне лікування хворих на туберкульоз та осіб із груп ризику»

19. МОЗ України. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2003–2013 роки)

20. Керівництво з організації лікування туберкульозу у дітей для національних

програм боротьби з туберкульозрм, друге видання, ВООЗ, 2014

21.WHO Xpert MTB/Rif implementation manual, Technical and operational «how-to» practical considerations, 2014

22. Система визначення та звітності з питань туберкульозу, ВООЗ, 2013

23.The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. WHO 2013