Оновлені зведені настанови з програмного ведення випадків **латентної туберкульозної** **інфекції**



Оновлені зведені настанови з програмного ведення випадків **латентної туберкульозної інфекції**



Обмеження відповідальності: Цей переклад українською мовою не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу. Єдиним автентичним виданням є оригінальне видання ВООЗ англійською мовою.

Оновлені зведені настанови з програмного ведення випадків латентної туберкульозної інфекції [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]

ISBN 978-92-4-555023-5

© Всесвітня організація охорони здоров’я 2018

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

Згідно з даною ліцензією, ви можете копіювати, поширювати і адаптувати цю роботу з некомерційною метою, за умови належного цитування, як зазначено нижче. Будь-яке використання цієї роботи можливе за умови відсутності тверджень або натяків, що ВООЗ підтримує будь-яку конкретну організацію, товари або послуги. Використання логотипу ВООЗ не дозволяється. Якщо ви адаптуєте даний матеріал, то ліцензія на ваш матеріал має бути такою ж, або еквівалентною ліцензії Сreative Commons. Якщо ви перекладаєте дану роботу, то слід додати наступне застереження разом із посиланням на оригінал: «Цей переклад не є офіційним перекладом

Будь-яке врегулювання суперечок, що виникають стосовно ліцензії, має проводитися відповідно до погоджувального регламенту Всесвітньої організації інтелектуальної власності.

Пропонований формат цитування Оновлені зведені настанови з програмного ведення випадків латентної туберкульозної інфекції [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]. Женева: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2018. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Бібліографічні дані CIP: Бібліографічні дані CIP доступні за посиланням: <http://apps.who.int/iris>.

Продажі, права й ліцензування. Щодо придбання публікацій ВООЗ, див. <http://apps.who.int/bookorders>. Щодо відправлення запитів на комерційне використання або отримання інформації з прав і ліцензування, див: <http://www.who.int/about/licensing>.

Матеріали третіх сторін. Якщо ви бажаєте повторно використати матеріали з даної публікації, які належать третій стороні, наприклад, таблиці, графіки або зображення, то ви самі відповідаєте за визначення того, чи необхідно отримувати дозвіл на таке використання, і за отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій, пов'язаних із порушенням прав на будь-який компонент, що належить третім сторонам, покладається лише на користувача.

Загальні застереження. Застосовані визначення і подача матеріалу в цій публікації не означають вираз будь-якої думки з боку ВООЗ стосовно правового статусу будь-якої країни, території, міста чи області, або відповідних органів влади, або стосовно визначення відповідних меж чи кордонів. Пунктирні або штрих-пунктирні лінії на карті означають відповідні межі, по яких може ще не бути досягнуто повної згоди.

Зазначення конкретних компаній або продукції окремих виробників, патентованої або ні, не означає, що вони підтримуються або рекомендуються ВООЗ більше ніж інші подібні, але не згадані, компанії або продукція. За винятком помилок і пропусків, назви патентованої продукції пишуться з великої літери.

ВООЗ вживає усіх можливих заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Проте, опублікований матеріал поширюється без жодних гарантій, явно чи неявно висловлених. Відповідальність за тлумачення і використання цього матеріалу покладається на читача. У жодному випадку ВООЗ не відповідає за збитки, пов'язані з його використанням даного матеріалу.

WHO/CDS/TB/2018.4

**Зміст**

Скорочення та визначення ……………………….………………..…………………….………………………………….....5

Резюме ……………...………………………………………………………………………………………………………………....….7

1. Вступ …………………………………………………………………………………………………………………………………....11

2. Визначення груп населення, що підлягають тестуванню та лікуванню у зв’язку з

латентною туберкульозною інфекцією................... ……………………………………………………………….16

3. Алгоритми виключення активної форми захворювання на туберкульоз …………………..….…22

4. Тестування на латентну туберкульозну інфекцію ……………………………..…………………………….…30

5. Варіанти лікування латентної туберкульозної інфекції …………………………......................……..32

6. Профілактичне лікування осіб, які контактували з хворим на мультирезистентний

туберкульоз ……………….……………………….………………………………………………………………………………..…37

7. Пріоритетні напрямки наукових досліджень …………………………………………………….…….………..41

8. Бібліографія ……………………………….…………………………………………………………………….………….……...47

Додаток 1. Таблиці GRADE, що містять профілі доказових даних, на яких засновуються

нові рекомендації ……………………………………………………………………………………………..…………………...48

Додаток 2. Таблиці для прийняття рішень на основі оцінки доказових даних та таблиці GRADE (доступні онлайн за веб-адресою: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)).

Додаток 3. Опитування щодо цінностей та переваг стосовно ведення випадків латентної туберкульозної інфекції (доступно онлайн за веб-адресою: [www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)).

# Скорочення

|  |  |
| --- | --- |
| АРТ | антиретровірусна терапія |
| БЦЖ | бацила Кальметта-Герена |
| ВР | Відносний ризик |
| ГРН | Група з розробки настанов |
| ДІ | довірчий інтервал |
| ЛТБІ | латентна туберкульозна інфекція |
| МР-ТБ | мультирезистентний туберкульоз |
| ПТІ | профілактична терапія ізоніазидом |
| РКД | рандомізоване контрольоване дослідження |
| СР | співвідношення ризиків |
| ТБ | туберкульоз |
| ТШП | туберкулінова шкірна проба Манту |
| ФНП | фактор некрозу пухлини |
| IGRA | аналіз вивільнення гамма-інтерферону |
| GRADE | система оцінки обґрунтованості наукових рекомендацій |
| PICO | розробка запитання з урахуваням наступного: пацієнти, інтервенція, порівняння та результати |

**Визначення**

*Примітка*: Визначення, що наведені нижче, описують терміни в тому значенні, в якому вони використовуються в даних настановах. В іншому контексті, значення цих термінів може відрізнятися.

**Бактеріологічно підтверджений туберкульоз**: Діагноз туберкульозу встановлений на підставі виявлення мікобактерій туберкульозу у біологічному зразку методом мікроскопії мазку, за допомогою культурального дослідження або затвердженого ВООЗ молекулярного тесту, наприклад Xpert MTB / RIF.

**Дитина**: Особа віком до 10 років

**Дорослий**: Особа старше 19 років

**Індексний випадок (індексний пацієнт) з ТБ**: Перший виявлений новий або повторний випадок ТБ у людини будь-якого віку, який проживає в певному домогосподарстві, або в іншому схожому середовищі, де існує ризик зараження для інших людей. Індексний випадок - це випадок, відносно якого проводиться розслідування контактних осіб, хоча ця людина може і не бути джерелом інфекції

**Контактна особа («контакт»)**: Будь-яка особа, яка перебувала у контакті з пацієнтом з ТБ (див. визначення нижче)

**Контактна особа на побутовому рівні (контакт в межах домогосподарства)**: Особа, яка користувалося одним і тим самим закритим житловим простором разом з індексним пацієнтом протягом однієї або декількох ночей або/та часто і систематично перебувала в помешканні тривалий час протягом дня у період 3ох місяців до початку поточного курсу лікування

**Країна з високим рівнем захворюваності на ТБ**: Країна, в якій рівень захворюваності на ТБ, згідно з оцінками ВООЗ, становить 100 або більше випадків на 100 000 населення

**Країна з низьким рівнем захворюваності на ТБ**: Країна, в якій рівень захворюваності ТБ, згідно з оцінками ВООЗ, становить менше 100 випадків на 100 000 населення

**Латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ)**: Стан стійкої імунної відповіді, що викликана присутністю в організмі антигенів *Mycobacterium tuberculosis*, за відсутності клінічних проявів активної форми ТБ. Не існує «золотого стандарту» діагностики, що дозволяє прямим методом виявляти у людей інфекцію, що викликана *Mycobacterium tuberculosis*. У переважної більшості інфікованих осіб немає ознак або симптомів туберкульозу, але є ризик розвитку його активної форми

**Немовля**: Дитина віком до 1 року

**Підліток**: Особа віком від 10 до 19 років

**Профілактичне лікування (з приводу ТБ)**: Лікування, що пропонується особам, які наражаються на ризик розвитку захворювання на ТБ, з метою зниження цього ризику. Інші назви, що застосовуються - лікування ЛТБІ або превентивна хіміотерапія

**Розслідування контактів**: Систематичний процес, що спрямований на виявлення раніше недіагностованих випадків ТБ серед осіб, які контактували з індексним пацієнтом. У деяких випадках включає в себе тестування на ЛТБІ з метою виявлення осіб, яким може бути призначено профілактичне лікування. Розслідування контактів включає виявлення і визначення ступеню пріоритетності випадків, а також їх клінічну оцінку

**Туберкульоз (ТБ)**: Захворювання, що викликається *Mycobacterium tuberculosis*. У цьому документі найчастіше згадується як «активна форма» ТБ або «захворювання» на ТБ, для можливості відрізняти його від ЛТБІ

# Резюме

Латентна туберкульозна інфекція (далі - ЛТБІ) визначається як стан стійкої імунної відповіді, що викликана присутністю в організмі антигенів *Mycobacterium tuberculosis*, за відсутності клінічних проявів активної форми ТБ. Наразі відсутній «золотий стандарт» діагностики ЛТБІ. В інструкціях ВООЗ щодо ЛТБІ розглядається можливість прогресування цього стану з розвитком активної форми туберкульозу в конкретній групі ризику, епідеміологічна ситуація і тягар ТБ, наявність ресурсів та ймовірність масштабного впливу на стан здоров'я населення. Експерти ВООЗ представили дві рекомендації з ведення випадків ЛТБІ різного характеру, що призвело до появи цілого ряду керівних вказівок, що ускладнюють практичне здійснення заходів щодо ЛТБІ. У зв'язку з цим, кілька держав-членів ВООЗ звернулися з проханням підготувати зведені настанови з ведення випадків ЛТБІ.

Відповіддю на це звернення стало створення оновлених зведених настанов, викладених в даному документі. У ньому представлений всеосяжний набір рекомендацій ВООЗ з програмного ведення випадків ЛТБІ, а також основа і обґрунтування для розробки національних керівництв. Воно замінює собою попередні програмні документи ВООЗ, що присвячені питанням ведення випадків ЛТБІ у ЛЖВ та осіб, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, а також у представників інших груп ризику. Розробка цих настанов здійснювалася відповідно до вимог і рекомендованої процедури Комітету ВООЗ з огляду керівних принципів. З метою оновлення існуючих і складання нових рекомендацій було проведено сім систематичних оглядів. Для того, щоб сформулювати рекомендації і визначити їх силу, Група з розробки настанов оцінила якість наявних доказів і розглянула співвідношення користі і ризику, цінності і переваги, дотримання принципу справедливості щодо доступу до охорони здоров'я, витрати, прийнятність і можливості практичного здійснення стосовно даних рекомендацій.

Рекомендації представлені у логічному порядку - відповідно до послідовних етапів надання допомоги («каскад послуг») при веденні випадків ЛТБІ: виявлення груп ризику (дорослі і діти, які живуть з ВІЛ, ВІЛ-негативні дорослі і діти, які контактували з хворими на ТБ, а також інші ВІЛ-негативні групи ризику), виключення активної форми ТБ, тестування на ЛТБІ, надання лікування, відстеження несприятливих подій, забезпечення дотримання режиму запропонованого лікування (прихильність до лікування) і проходження повного курсу профілактичного лікування (утримання), а також проведення моніторингу та оцінки. Всі рекомендації поділяються на такі категорії: існуючі - затверджені Комітетом з огляду керівних принципів і опубліковані рекомендації, які все ще залишаються в силі; оновлені рекомендації, які також були затверджені раніше вищезгаданим Комітетом, але підлягали перегляду, обговоренню з Групою з розробки настанов (ГРН) і оновленню доказових даних (в тому числі для покращення зрозумілості викладу); і нові рекомендації. Наразі існує десять існуючих, сім оновлених і сім нових рекомендацій.

В цілому, ГРН розглянула фактичні дані, отримані в результаті проведення систематичних оглядів, і детально проаналізувала кожну з виявлених груп ризику на предмет поширеності ЛТБІ, ризику прогресування ЛТБІ до активної форми ТБ і рівня захворюваності на активні форми ТБ, у порівнянні з загальною кількістю населення. ГРН слідувала керівному принципу, згідно з яким рекомендації з тестування на ЛТБІ і призначення лікування в зв'язку з ЛТБІ повинні ґрунтуватися на тому, щоб в кожному окремому випадку користь переважала ризик. ГРН виявила переконливі докази, що підтверджують користь проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ в групі ЛЖВ, а також серед немовлят і дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на легеневу форму ТБ на побутовому рівні - за будь-яких обставин і незалежно від фонової епідеміологічної ситуації щодо ТБ. Аналогічним чином, експерти Групи дійшли висновку, що ВІЛ-негативні пацієнти, які належать до груп ризику, відповідно до клінічних критеріїв, а саме пацієнти, які починають терапію інгібіторами фактору некрозу пухлини (ФНП), ті, що перебувають на діалізі та які готуються до трансплантації органів або переливання крові, а також пацієнти з силікозом, також отримають користь від тестування та/або лікування від ЛТБІ, незалежно від історичної епідеміологічної ситуації з ТБ і через те, що для цих категорій пацієнтів існує підвищений ризик прогресування ЛТБІ з розвитком активної форми ТБ.

Конкретні рекомендації наведені нижче.

## ***Визначення груп ризику, що підлягають тестуванню та лікуванню у зв’язку з ЛТБІ***

**Дорослі, підлітки, діти та немовлята, які живуть з ВІЛ**

* Дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ, з позитивними або невідомими результати внутрішньошкірної туберкулінової проби Манту і в яких, цілком ймовірно, відсутня активна форма ТБ, повинні пройти профілактичне лікування ТБ у рамках комплексного пакету заходів з надання допомоги при ВІЛ. Лікування повинно призначатися таким особам незалежно від їх ступеню імуносупресії, а також тим пацієнтам, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ), які раніше вже проходили лікування від ТБ, і вагітним жінкам. (*Сильна рекомендація, висока якість доказових даних. Існуюча рекомендація*)
* Діти молодше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, контактували з хворим на ТБ і пройшли обстеження на ТБ, повинні пройти шестимісячний курс профілактичної терапії ізоніазидом (ПТІ), якщо обстеження не виявило ознак захворювання на ТБ. (*Сильна рекомендація, середня якість доказових даних. Оновлена рекомендація*)
* Діти старше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, з низькою ймовірністю захворювання на ТБ за результатами оцінки симптомів і відсутністю контакту з хворими на ТБ в анамнезі, повинні пройти шестимісячний курс ПТІ в рамках комплексного пакету заходів з профілактики і надання допомоги у зв'язку з ВІЛ, якщо вони проживають в умовах з високою поширеністю ТБ. (*Сильна рекомендація, низька якість доказових даних. Існуюча рекомендація*)
* Усі діти, які живуть з ВІЛ, що успішно завершили курс лікування ТБ, повинні додатково пройти шестимісячний курс терапії ізоніазидом. (*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних. Існуюча рекомендація*)

**ВІЛ-негативні особи, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні**

* Слід проводити профілактичне лікування ВІЛ-негативних дітей у віці до 5 років, які на побутовому рівні контактували з хворими на бактеріологічно підтверджену легеневу форму ТБ, та у яких, як було встановлено на підставі належної клінічної оцінки, або відповідно до вимог національних керівництв, відсутня активна форма ТБ. (*Сильна рекомендація, висока якість доказових даних. Оновлена рекомендація)*
* У країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ слід проводити систематичне тестування та лікування ЛТБІ у дорослих, підлітків і дітей, які на побутовому рівні контактували з хворими на бактеріологічно підтверджену легеневу форму ТБ (*Сильна рекомендація, висока і середня якість доказових даних. Існуюча рекомендація*)
* У країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ можна проводити профілактичне лікування дітей старше 5 років, підлітків та дорослих, які на побутовому рівні контактували з хворими на бактеріологічно підтверджену легеневу форму ТБ, і в яких відсутність активної форми ТБ підтверджена на підставі належної клінічної оцінки або відповідно до вимог національних керівництв. (*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних.* ***Нова рекомендація***)

**Інші ВІЛ-негативні групи ризику**

* Слід проводити систематичне тестування та лікування ЛТБІ серед наступних категорій пацієнтів: пацієнти, які починають терапію інгібіторами ФНП, пацієнти, які перебувають на діалізі, пацієнти, які готуються до трансплантації органів або переливання крові, а також пацієнти з силікозом. (*Сильна рекомендація, низька і дуже низька якість доказових даних. Оновлена рекомендація*)
* У країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ слід розглянути можливість проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ серед ув'язнених осіб, працівників охорони здоров'я, іммігрантів з країн з високим тягарем ТБ, бездомних та осіб, які вживають заборонені наркотичні засоби. (*Умовна рекомендація, низька і дуже низька якість доказових даних. Існуюча рекомендація*)
* Не рекомендується проводити систематичне тестування на ЛТБІ для пацієнтів з цукровим діабетом, осіб, які зловживають алкоголем, курців і осіб з дефіцитом маси тіла, якщо тільки ці особи не були віднесені до категорій, яких стосуються наведені вище рекомендації. (*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних. Існуюча рекомендація*)*.*

## ***Б. Алгоритми виключення активної форми туберкульозу***

* Дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на ТБ на основі клінічного алгоритму. Особи, які не повідомляють про наявність будь-якого з симптомів, таких як постійний кашель, підвищення температури, втрата маси тіла або нічна пітливість, швидше за все, не хворі на активну форму ТБ, і їм слід запропонувати пройти профілактичне лікування, незалежно від того, отримують вони АРТ чи ні. (*Сильна рекомендація, середня якість доказових даних. Оновлена рекомендація*)
* Людям, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, можна запропонувати пройти рентгенологічне дослідження органів грудної клітини і за відсутності відхилень від норми на рентгенограмі, призначити їм профілактичне лікування ТБ. (*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних.* ***Нова рекомендація***)
* Дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ та які пройшли скринінг на ТБ на основі клінічного алгоритму і повідомили про наявність будь-якого з таких симптомів, як постійний кашель, підвищення температури тіла, втрата маси тіла або нічну пітливість, можуть хворіти на активну форму ТБ і повинні пройти обстеження на ТБ та інші захворювання зі схожою симптоматикою. (*Сильна рекомендація, середня якість доказових даних. Оновлена рекомендація*)
* Немовлята і діти, які живуть з ВІЛ, у яких спостерігається низька прибавка маси тіла, підвищення температури тіла або постійний кашель або є контакт з хворим на ТБ в анамнезі, повинні бути обстежені на ТБ та інші захворювання зі схожою симптоматикою. Якщо обстеження не виявить наявність ТБ, таким дітям слід призначити профілактичне лікування ТБ незалежно від їх віку. (*Сильна рекомендація, низька якість доказових даних. Оновлена рекомендація)*
* Для виключення активної форми ТБ до ВІЛ-негативних осіб віком старше 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, та до представників інших груп ризику, яким планується призначити профілактичне лікування, можна застосовувати такі критерії, як відсутність будь-яких симптомів туберкульозу і відхилень від норми при рентгенологічному дослідженні органів грудної клітини. (*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних.* ***Нова рекомендація****)*

## ***Тестування на ЛТБІ***

* Для тестування на ЛТБІ можуть застосовуватися внутрішньошкірна туберкулінова шкірна проба Манту або аналіз вивільнення гамма-інтерферону (IGRA-тест). (*Сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних.* ***Нова рекомендація***)
* Люди, які живуть з ВІЛ та мають позитивний результат тестування на ЛТБІ, отримають більшу користь від профілактичного лікування ТБ, ніж особи з негативним результатом тестування на ЛТБІ; таким чином, для виявлення таких осіб, де це можливо, показане проведення тестування. (*Сильна рекомендація, висока якість доказових даних. Існуюча рекомендація)*
* Проведення тестування на ЛТБІ за допомогою внутрішньошкірної проби Манту або IGRA-тесту не є обов'язковою умовою для початку профілактичного лікування ТБ у ЛЖВ, або у дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні. (*Сильна рекомендація, середня якість доказових даних. Оновлена рекомендація)*

## ***Г.*** ***Варіанти лікування ЛТБІ***

* Для лікування ЛТБІ у дорослих і дітей в країнах з високим і низьким рівнем захворюваності на ТБ рекомендується проводити монотерапію ізоніазидом протягом 6 місяців. (*Сильна рекомендація, висока якість доказових даних. Існуюча рекомендація)*
* Для профілактичного лікування дітей і підлітків віком до 15 років, в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, в якості альтернативи 6-місячному курсу монотерапії ізоніазидом, слід використовувати комбіновану схему терапії рифампіцином і ізоніазидом зі щоденним прийомом препаратів протягом 3 місяців. *(Сильна рекомендація, низька якість доказових даних.* ***Нова рекомендація****)*
* Для профілактичного лікування дорослих і дітей в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, в якості альтернативи 6-місячному курсу монотерапії ізоніазидом, можна призначати комбіновану схему терапії рифапентином і ізоніазидом з щотижневим прийомом препаратів протягом 3 місяців. (*Умовна рекомендація, середня якість доказових даних.* ***Нова рекомендація****)*
* Для лікування ЛТБІ в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ в якості альтернативи 6-місячному курсу монотерапії ізоніазидом рекомендується використовувати такі схеми терапії: 9 місяців лікування ізоніазидом або 3 місяці прийому комбінованої схеми терапії з щотижневим прийомом рифапентину і ізоніазиду, або 3-4 місяці комбінованого лікування ізоніазидом і рифампіцином, або 3-4 місяці лікування лише рифампіцином. (*Сильна рекомендація, середня і висока якість доказових даних. Існуюча рекомендація)*
* За умов високого рівня захворюваності та передачі ТБ, дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ, з позитивними або невідомими результатами ТШП та, цілком ймовірно, в яких відсутня активна форма ТБ, повинні пройти щонайменше 36-місячний курс ПТІ, незалежно від того, отримують вони АРТ чи ні. ПТІ також призначається незалежно від ступеню імуносупресії, наявності вагітності або проходження курсу протитуберкульозної терапії в анамнезі. (*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних. Існуюча рекомендація).*

## ***Д. Профілактичне лікування осіб, які контактували з хворими на МР-ТБ***

* Профілактичне лікування ТБ може бути призначеним окремим особам з груп високого ризику, які контактували з хворими на мультирезистентний туберкульоз (МР-ТБ) на побутовому рівні, виходячи з індивідуальної оцінки ризику і наявності вагомого клінічного обґрунтування. (*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних.* ***Нова рекомендація***)

## ***Важливі додаткові аспекти:***

**Моніторинг побічних реакцій**

Необхідно звести до мінімуму ризик розвитку побічних реакцій на фоні профілактичного лікування ЛТБІ. В ході щомісячних візитів до медичних установ, слід планово проводити регулярний моніторинг стану пацієнтів, які проходять лікування ЛТБІ. Медичний працівник, який призначив лікування, повинен роз'яснити пацієнту, як протікає захворювання, обґрунтувати необхідність його лікування і підкреслити, наскільки важливо довести курс лікування до кінця. Пацієнтам, які отримують лікування ЛТБІ, слід пояснити, що їм необхідно звернутися до медичного закладу у разі появи наступних симптомів: відсутність апетиту, нудота, блювання, відчуття дискомфорту в області шлунку, постійна втома або слабкість, потемніння кольору сечі, світлий стілець або жовтяниця. Якщо при виникненні таких симптомів звернутися в медичний заклад неможливо, то прийом препарату слід негайно припинити.

**Дотримання режиму призначеного лікування та проходження повного курсу профілактичного лікування**

Дотримання режиму запропонованого лікування і проходження повного курсу лікування є важливими факторами забезпечення клінічної користі для пацієнтів і успішної реалізації програми. Для досягнення цих завдань необхідно, щоб інтервенції відповідали особливим потребам представників груп ризику і враховували місцеві умови.

**Програмне ведення випадків ЛТБІ, моніторинг та оцінка**

В рамках національної програми необхідно підготувати національний план з програмного ведення випадків ЛТБІ, що включає визначення ступеню пріоритетності виявлених груп високого ризику, виходячи з місцевої епідеміологічної ситуації щодо ТБ та характеристик системи охорони здоров'я. Крім того, необхідно створити сприятливі умови для здійснення політики і самої програми, включно з розробкою національних і місцевих стратегічних заходів і стандартних операційних процедур, що сприяють реалізації рекомендацій, наведених в цих настановах. В рамках програмного ведення випадків ЛТБІ необхідно передбачити системи моніторингу та оцінки у відповідності до національних систем моніторингу і нагляду за пацієнтами. Необхідно розробити відповідні інструменти реєстрації та звітності, а також систему стандартизованих показників.

# Вступ

## ***Загальна інформація***

Латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ) визначається як стан стійкої імунної відповіді, викликаної присутністю в організмі антигенів *Mycobacterium tuberculosis*, за відсутності клінічних проявів активної форми туберкульозу (ТБ) (1). З урахуванням відсутності «золотого стандарту» діагностики ЛТБІ, точно визначити глобальний тягар цього стану неможливо; проте, згідно з наявними оцінками, третина населення планети інфікована *M. tuberculosis* (2-4). У переважної більшості інфікованих осіб відсутні ознаки або симптоми захворювання на ТБ, і ці особи не є заразними, однак у них існує ризик розвитку активної форми ТБ, яка вже є заразною. Згідно з результатами ряду досліджень, ризик розвитку активної форми ТБ протягом життя у інфікованих осіб становить у середньому 5-10%, причому зазвичай це відбувається протягом перших п'яти років з моменту первинного інфікування (5). Ризик розвитку активної форми ТБ після інфікування залежить від декількох факторів, найбільш важливим з яких є імунний статус організму (1)*.*

Лікування ЛТБІ з метою профілактики розвитку активної форми ТБ - є одним з найважливіших компонентів стратегії ВООЗ з ліквідації ТБ («End TB») (6). Ефективність наявних наразі схем лікування становить від 60 до 90% (1). Проте, слід ретельно зіставити потенційну користь лікування і ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних з прийомом лікарських засобів. З огляду на недосконалість методів тестування, ризик серйозних і фатальних побічних реакцій і високу вартість відповідних заходів при недоведеному впливі на стан здоров'я населення, проводити масове обстеження на ЛТБІ та її лікування серед широких верств населення є недоцільним. Однак користь від лікування переважає його шкоду для інфікованих осіб з тих груп населення, серед яких ризик розвитку активної форми захворювання істотно вищий за такий ризик серед населення в цілому. Ведення пацієнтів з ЛТБІ передбачає комплексний пакет заходів, що включає виявлення і тестування осіб, які підлягають обстеженню; забезпечення ефективного і безпечного лікування таким чином, щоб більшість пацієнтів, з тих, хто починає курс лікування, могла завершити його без ризику або з мінімальним ризиком виникнення несприятливих подій; а також проведення моніторингу та оцінки ходу лікування.

## ***Обґрунтування розробки настанов***

Діючі рекомендації ВООЗ з ведення ЛТБІ ґрунтуються на тому, що в особливих групах ризику цей стан може прогресувати до активної форми туберкульозу, при цьому в них також враховуються епідеміологічна ситуація і тягар ТБ, наявність ресурсів і ймовірність масштабного впливу на стан здоров'я населення. У зв'язку з цим, заходи щодо ведення ЛТБІ рекомендується проводити в групі ЛЖВ (7), а також серед дітей віком до 5 років, які контактували на побутовому рівні з хворими на легеневу форму ТБ (8), за усіх умов з високим рівнем захворюваності на ТБ (розрахунковий річний показник захворюваності на ТБ складає 100 або більше випадків на 100 000 населення). Крім того, в умовах з низьким рівнем захворюваності на ТБ (розрахунковий річний показник захворюваності на ТБ менше 100 випадків на 100 000 населення) такі заходи слід проводити серед дорослих людей, які контактували з хворими на ТБ, а також в інших групах ризику, визначених на основі клінічних критеріїв (9-11). Граничне значення, що дозволяє визначити рівень захворюваності на ТБ у тій чи іншій країні, як високий, так і низький, було встановлено попередньою Групою з розробки настанов (ГРН) на основі консенсусу (9, 10). Хоча впровадження запропонованих ними рекомендацій призвело до значного розширення масштабів проведення профілактичного лікування з приводу ТБ, перш за все серед ЛЖВ, ступінь охоплення цією інтервенцією на глобальному рівні, як і раніше, залишається дуже низьким (12). Крім того, розрізнений характер рекомендацій став причиною появи різноманітних керівних вказівок, що ускладнили безперешкодне здійснення відповідних заходів. У зв'язку з цим, кілька держав-членів ВООЗ звернулися з проханням підготувати зведені настанови з ведення випадків ЛТБІ, з метою забезпечення узгодженого і плавного впровадження програми. Крім того, підвищився інтерес до питань програмного ведення випадків ЛТБІ у рамках реалізації стратегії ВООЗ «End TB», включаючи елімінацію цього захворювання (13)*.*

## ***Сфера застосування настанов***

Чинні зведені настанови, що містять всеосяжний набір рекомендацій ВООЗ з ведення випадків ЛТБІ, сприятиме реалізації стратегії ВООЗ «End TB». До його складу увійшли оновлені рекомендації з керівництва ВООЗ 2011 року щодо інтенсивного виявлення туберкульозу та профілактичної терапії ізоніазидом у ЛЖВ, за умов браку ресурсів, а також рекомендації щодо застосування тестування на ЛТБІ. Крім того, до настанов включені і інші відповідні рекомендації, схвалені Комітетом з огляду керівних принципів (**див. Вставку 1**). Дані настанови є останнім та найбільш повним керівництвом ВООЗ з програмного ведення випадків ЛТБІ. Передбачається, що воно забезпечить основу і обґрунтування для розробки національних керівних принципів ведення пацієнтів з ЛТБІ, адаптованих до національної та місцевої епідеміологічної ситуації щодо ТБ, враховуючи наявність ресурсів, особливості інфраструктури системи охорони здоров'я та інші основні національні та місцеві чинники.

|  |
| --- |
| **ВСТАВКА 1**  **Настанови ВООЗ, що представлені в оновленій та консолідованій формі**   * «Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries» [Застосування аналізу вивільнення гамма-інтерферону (IGRA-тестів) для діагностики туберкульозу у країнах з низьким та середнім рівнем доходів]. Geneva: World Health Organization; 2011 (<http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement_igra_oct2011.pdf>). * «Керівні принципи з інтенсивного виявлення туберкульозу та профілактичної терапії ізоніазидом у ЛЖВ, за умов браку ресурсів». Женева: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2011 р. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/3/9789244500705_rus.pdf>). * «Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries» [Рекомендації щодо розслідування контактів хворих на туберкульоз з бактеріовиділенням у країнах з низьким та середнім рівнем доходів]. Geneva: World Health Organization; 2012 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf>). * «Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition» [Керівництво з ведення випадків туберкульозу у дітей, що призначене для національних програм боротьби з туберкульозом. Друге видання]. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf>). * «Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update» [Рекомендації з проведення 36-місячного курсу профілактичної терапії ізоніазидом у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, за умов обмеження ресурсів та високої розповсюдженості ТБ та ВІЛ-інфекції: оновлення 2015 р.]. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf>). * «Керівництво з ведення пацієнтів з латентною туберкульозною інфекцією». Женева: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2015 р. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/5/9789244548905_rus.pdf?ua=1&ua=1>). |

## **Цільова аудиторія**

Дані настанови призначені для застосування, головним чином, у національних програмах з боротьби з ТБ та ВІЛ або еквівалентних їм програмах в міністерствах охорони здоров'я, а також в рамках діяльності інших директивних органів, що займаються питаннями ТБ, ВІЛ-інфекції та інших інфекційних захворювань. Крім того, воно може використовуватися посадовими особами з інших галузевих міністерств, які працюють в галузі охорони здоров'я, включаючи служби пенітенціарної системи, служби соціального забезпечення або імміграційного контролю (наприклад, такі як міністерства юстиції або виправні установи державної кримінально-виконавчої служби, а також лікарями і фахівцями в галузі громадського здоров'я, чия діяльність пов'язана з питаннями ТБ, ВІЛ, інфекційних захворювань, профілактики, охорони здоров'я дитини і неінфекційних захворювань (наприклад, таких як хронічна ниркова недостатність та онкологічні захворювання).

## **Розробка настанов**

Відповідно до процедури, рекомендованої Комітетом ВООЗ з огляду керівних принципів (14), були засновані три групи: Керівна група ВООЗ з підготовки настанов, що складається із співробітників ВООЗ, в тому числі з Регіональних бюро; ГРН, до складу якої увійшли методист з розробки настанов, зовнішні експерти в цій галузі, керівники національних програм з боротьби з ТБ, науковці та представники груп пацієнтів і громадського суспільства, які надавали свої пропозиції і коментарі на усіх етапах процесу розробки настанов; а також група зовнішніх рецензентів, до складу якої увійшли експерти, зацікавлені в отриманні даних про ЛТБІ, які розглядали проект цих настанов.

Керівна група підготувала оглядовий аналітичний документ, в якому були визначені ключові питання у форматі PICO (популяція, інтервенція, порівняння, результат), складено перелік систематичних оглядів, необхідних для розробки рекомендацій, і описана процедура створення настанов. Група також розглянула питання, що стосуються аспектів програмного ведення випадків ЛТБІ, щодо яких могли з’явитися нові дані.

Було визначено наступні сім ключових запитань:

1. PICO 1: Яка поширеність ЛТБІ, ризик її прогресування до активної форми ТБ і сумарна поширеність активного ТБ серед ВІЛ-негативних осіб, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, серед різних вікових груп у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

2. PICO 2: Яка діагностична точність розробленого ВООЗ скринінгу симптомів, що використовується для виключення активної форми ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ)?

3. PICO 3: Яка діагностична точність скринінгу симптомів і (або) рентгенологічного дослідження органів грудної клітини, що проводяться з метою виключення активної форми ТБ у ВІЛ-негативних осіб, які контактували з хворими на легеневу форму ТБ, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

4. PICO 4[[1]](#footnote-1): Чи можна використовувати аналіз вивільнення гамма-інтерферону як альтернативу туберкуліновій шкірній пробі з метою виявлення осіб з найбільшим ризиком прогресування ЛТБІ до активної форми ТБ за умов високого рівня захворюваності на ТБ?

5. PICO 5: Чи слід пропонувати використовувати комбіновану схему терапії рифампіцином і ізоніазидом зі щоденним прийомом препаратів протягом 3 місяців в якості альтернативи курсу монотерапії ізоніазидом протягом 6 або 9 місяців при проведенні профілактичного лікування дітей і підлітків віком до 15 років у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

6. PICO 6: Чи слід пропонувати використовувати комбіновану схему терапії рифапентином і ізоніазидом з щотижневим прийомом препаратів протягом 3 місяців в якості альтернативи курсу монотерапії ізоніазидом при проведенні лікування ЛТБІ в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

7. PICO 7: Чи слід рекомендувати профілактичне лікування ТБ особам, які контактували з хворими на МР-ТБ або Ріф ТБ (резистентним до рифампіцину)?

Перелік можливих результатів, що представляють собою інтерес, по кожному з питань був переданий усім членам ГРН, і кожен член ГРН оцінив важливість кожного з результатів за шкалою від 1 до 9 наступним чином: 1-3: неважливий результат; 4-6: важливий результат; і 7-9: критично важливий результат. Для визначення ступеню пріоритетності та відбору найбільш важливих результатів по кожному питанню PICO використовували середній бал по кожному з випадків. Результати, відібрані для кожного питання, і бали, що визначають ступінь їх важливості, представлені у **Додатках 1 та 2**.

У процесі підготовки цих настанов було проведено сім нових або оновлених систематичних оглядів. ГРН обговорювала існуючі рекомендації та, у разі необхідності, вносила в них відповідні зміни, в тому числі з метою покращення зрозумілості рекомендації. Крім того, для визначення цінностей і переваг відповідних груп населення стосовно питань ведення ЛТБІ, було проведено опитувальне дослідження в режимі онлайн (**Додаток 3**). З метою оцінки доказів по кожному питанню PICO і формулювання рекомендацій, була організована серія віртуальних нарад, які очолювали технічний експерт та методист з розробки настанов. Під час обговорення таких питань, як співвідношення користі і шкоди, якість доказів, розміри витрат, можливості практичної реалізації, прийнятність, дотримання принципу справедливості та рівності щодо доступу до охорони здоров'я, а також цінності і переваги для уражених осіб, стосовно даних рекомендацій, експерти Групи використовували таблиці прийняття рішень на основі оцінки доказів, що створені за допомогою програмного забезпечення «GRADEpro interface» *(14)*. На підставі цих чинників, ГРН визначила зміст і силу рекомендацій. Методист з розробки настанов координував обговорення, щоб сприяти досягненню консенсусу, під яким розуміли одностайну згоду або згоду більшості. Рекомендації з існуючих настанов ВООЗ спочатку оцінила Керівна група ВООЗ, а потім їх обговорили і затвердили експерти ГРН. До настанов також включили діючі рекомендації, які не потребували оновлення. Дані настанови та допоміжні документи були розглянуті і схвалені усіма членами ГРН. Усі зауваження, зроблені членами Групи зовнішніх рецензентів, були розглянуті Керівною групою ВООЗ на предмет їх включення до остаточної версії настанов. Загалом до настанов увійшло десять існуючих, сім оновлених і сім нових рекомендацій. Таблиці GRADE (система розробки, оцінки і визначення обґрунтованості рекомендацій) стосовно семи нових рекомендацій представлені у **Додатку 1**. Докладні таблиці для прийняття рішень з урахуванням доказів по кожному питанню PICO і результати систематичних оглядів наведені у **Додатку 2**, а опитувальне дослідження щодо цінностей та переваг - у **Додатку 3**.

## ***Якість доказових даних та сила рекомендацій***

Якість доказів і сила рекомендацій оцінювалися за методом GRADE (15). Відповідно до цього підходу, якість доказів визначається як ступінь впевненості в тому, що представлені оцінки ефекту (бажаного або небажаного) близькі до фактичних ефектів, що цікавлять дослідників. Корисність оцінки ефекту залежить від ступеню впевненості в цій оцінці: чим вище якість доказів, тим ймовірніше, що буде винесена сильна (Сильна) рекомендація. Рішення про рівень достовірності доказів залежить також і від інших чинників. Сила рекомендації відображає ступінь впевненості ГРН у тому, що бажаний ефект застосування цієї рекомендації переважатиме можливі небажані наслідки. До бажаних ефектів відносять сприятливі результати стосовно охорони здоров'я (наприклад, такі, як профілактика і рання діагностика ТБ, зменшення рівня пов'язаних з ТБ захворюваності і смертності), зменшення тягаря хвороби і економія коштів; до небажаних ефектів відносять нанесення шкоди, збільшення тягаря хвороби і зростання витрат. Під «тягарем» в даному випадку розуміють вимоги, що пов'язані з дотриманням рекомендацій, які повинні виконуватися працівниками програм, пацієнтами або особами, які здійснюють догляд за хворим (наприклад, члени родини), такі, як необхідність частіше проходити тестування або приймати додаткові лікарські засоби.

Виділяють чотири рівня якості доказових даних:

|  |  |
| --- | --- |
| *ВИСОКИЙ* | Украй висока впевненість у тому, що достеменний ефект наближений до нашої оцінки ефекту. |
| СЕРЕДНІЙ | Відносна впевненість у тому, що достеменний ефект наближений до нашої оцінки, але існує вірогідність суттєвої різниці між ними. |
| НИЗЬКИЙ | Впевненість в оцінці ефекту обмежена: достеменний ефект може суттєво відрізнятися від його оцінки. |
| ДУЖЕ НИЗЬКИЙ | Невпевненість в оцінці ефекту: скоріш за все, достеменний ефект суттєво відрізняється від його оцінки. |

Рекомендації, що представлені у даних настановах, відносяться до категорії сильних або умовних.

*Сильна рекомендація -* це рекомендація, щодо якої експерти ГРН впевнені в тому, що бажані ефекти дотримання цієї рекомендації переважують небажані наслідки. Рекомендація може бути винесеною на користь або проти тієї чи іншої інтервенції.

*Умовна рекомендація* - це рекомендація, щодо якої експерти ГРН дійшли висновку, що бажані ефекти дотримання цієї рекомендації, швидше за все, переважають несприятливі наслідки, однак повної впевненості в такому співвідношенні переваг і недоліків немає. Причини невпевненості включали наступні фактори: відсутність доказів високої якості (даних на підтримку рекомендації недостатньо); наявність неточних оцінок користі чи шкоди (нові дані можуть призвести до зміни співвідношення ризику і користі); невизначеність або розкид значення результатів по відношенню до різних категорій осіб (застосовується лише до певної групи, популяції або умов); незначні переваги чи переваги, які можуть не коштувати витрат (включаючи витрати на реалізацію рекомендації).

## ***1.7. Публікація, практична реалізація, оцінка та строк дії настанов***

Дані настанови буде опублікованими на веб-сайті ВООЗ щонайменше чотирьома мовами (англійською, французькою, іспанською та російською), звідки їх можна буде завантажити безкоштовно. Друкована версія керівництва буде поширюватися на міжнародних і регіональних конференціях та нарадах керівників програм в усіх регіонах. Планується регулярно проводити моніторинг впровадження рекомендацій у системі щорічного збору даних в рамках заснованого ВООЗ механізму Глобального моніторингу даних по ТБ. ВООЗ планує оновити ці настанови через п'ять років після публікації, якщо не з'являться нові фактичні дані, які потребують більш раннього перегляду.

***1.8. Представлення настанов та рекомендацій***

Загальна структура цих настанов та рекомендацій ґрунтується на логічному каскаді управління ЛТБІ: ідентифікація груп ризику (дорослих та дітей, які живуть з ВІЛ, ВІЛ-негативних дорослих та дітей, які контактували з хворими на ТБ, та інших ВІЛ-негативних представників груп ризику); виключення активного туберкульозу; тестування для ЛТБІ; надання лікування; моніторинг побічних реакцій; прихильність та утримання; і моніторинг та оцінка. Рекомендації класифікуються як існуючі (рекомендації, які були опубліковані у попередніх настановах та керівництвах та затверджені комітетом з розгляду, і які все ще залишаються діючими); оновлені (рекомендації, які були опубліковані у попередніх керівництвах та настановах та затверджені комітетом з перегляду та оновлення рекомендацій, для яких докази були переглянуті, обговорені з ГРН та оновлені, в тому числі з метою покращення їх зрозумілості); та нові (рекомендації, що складені для чинних настанов).

# *Визначення груп населення, які підлягають проходженню тестування та лікування ЛТБІ*

Інфікування *M. tuberculosis* не завжди призводить до розвитку активної форми ТБ. Згідно з оцінками, якщо у людини діагностовано ЛТБІ, ризик прогресування у неї інфекції до активної форми ТБ протягом життя становить 5-10% (5). Особливо високому ризику підлягають діти віком до 5 років і люди з ослабленою імунною системою (1). Оскільки профілактичне лікування інфекції, що викликана *M. tuberculosis*, спричинює додаткові ризики і витрати, його слід призначати лише групам населення з найбільш високим ризиком прогресування ЛТБІ до активної форми ТБ.

При відборі груп ризику для програмного ведення випадків ЛТБІ та забезпечення тривалого захисту від інфекції слід брати до уваги епідеміологічну ситуацію і механізми передачі ТБ в кожній конкретній країні. Таким чином, одним з найважливіших компонентів програмного ведення випадків ЛТБІ повинна бути повна індивідуальна клінічна оцінка, що враховує співвідношення користі і шкоди для кожного пацієнта, який проходить лікування.

Цей розділ присвячений опису груп ризику, яким рекомендується проходити систематичне тестування та лікування ЛТБІ.

## ***Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ***

|  |
| --- |
| Дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ, з позитивними або невідомими результатами внутрішньошкірної туберкулінової проби Манту і, цілком ймовірно, в яких відсутня активна форма ТБ, повинні пройти профілактичне лікування ТБ в рамках комплексного пакету заходів з надання допомоги при ВІЛ і незалежно від ступеню імуносупресії. Також, лікування повинно призначатися особам, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ), а також тим, хто раніше вже проходив лікування від ТБ, і вагітним жінкам. (*Сильна рекомендація, висока якість доказових даних. Існуюча рекомендація)*  Дана існуюча рекомендація міститься у: «Керівні принципи для інтенсивного виявлення туберкульозу та профілактичної терапії ізоніазидом у ЛЖВ, за умов браку ресурсів». Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2011 р. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/3/9789244500705_rus.pdf>). |

**Резюме доказових даних**

Незважаючи на досягнуті успіхи в області розширення доступу до АРТ, у глобальному масштабі ТБ залишається основною причиною смертності внаслідок СНІДу (16). З 2016 року 400 000 смертей серед ЛЖВ були спричинені ТБ, що становить третину всіх випадків смерті серед ВІЛ-інфікованих осіб. Згідно з глобальними даними за 2016 рік, у ЛЖВ активна форма ТБ розвивається в 21 разів частіше, ніж у людей без ВІЛ-інфекції (95% довірчий інтервал [95% ДІ]: 16-27) *(12).*

В результаті систематичного огляду, до якого увійшли 12 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за участі 8 578 ЛЖВ (17), було встановлено, що профілактичне лікування ЛЖВ знижує загальний ризик захворювання на ТБ в цій групі на 33% (відносний ефект [ВЕ] 0,67, 95% ДІ: 0,51-0,87). У пацієнтів з позитивними результатами ТШП зниження ризику було більш значним і досягало 64% (ВЕ 0,36; 95% ДІ: 0,22-0,61). У групі пацієнтів з негативними або невідомими результатами ТШП зниження ризику склало 14% (ВЕ 0,86; 95% ДІ: 0,59-1.26 і ВЕ 0,86; 95% ДІ: 0,48-1,52, відповідно), хоча цей результат не був статистично значущим. Однак більшість досліджень, включених в цей огляд, були проведеними до впровадження АРТ в клінічну практику, та наразі з’являється все більше даних, отриманих в ході РКД і спостережних досліджень, свідчать про ефективність призначення профілактичного лікування ТБ особам, які отримують АРТ. Згідно з результатами подвійного сліпого РКД за участі 1 329 ЛЖВ, які отримують АРТ, найбільш корисним проведення ПТІ було для пацієнтів на АРТ з негативними результатами ТШП або IGRA-тесту (у порівнянні з тими, у кого результати були позитивними) (18). Результати РКД за участі 2 056 ЛЖВ (19), і дані контрольного спостереження (20) показали, що проведення профілактичного лікування у поєднанні з АРТ забезпечує додаткові переваги відносно зниження захворюваності на туберкульоз та загальної смертності. Було продемонстровано, що захисний ефект терапії триває більше 5 років *(20).*

**Обґрунтування рекомендації**

ГРН розглянула фактичні дані, отримані в результаті проведення систематичних оглядів, і докладно проаналізувала кожну з виявлених груп ризику на предмет поширеності ЛТБІ, ризику прогресування ЛТБІ до активної форми ТБ і рівня захворюваності на активні форми ТБ, у порівнянні з загальною кількістю населення. Експерти ГРН дійшли висновку, що отримані дані вказують на очевидну користь проведення систематичного тестування і лікування ЛТБІ в групі ЛЖВ.

Профілактичне лікування ТБ необхідно призначати дорослим і підліткам, які живуть з ВІЛ, незалежно від їх імунного статусу і того, чи отримують вони АРТ, оскільки наявні дані вказують на додатковий захисний ефект проведення лікування разом з АРТ. Систематичний огляд досліджень, проведених до початку широкого застосування АРТ, показав користь проведення профілактичного лікування відразу після успішного завершення курсу протитуберкульозної терапії серед ЛЖВ, в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ (7, 21). Таким чином, особам, які раніше вже проходили лікування ТБ, також рекомендується пройти курс профілактичного лікування. Однак не було виявлено ніяких даних щодо профілактичного лікування в групі осіб, які успішно пройшли курс терапії від МР-ТБ або РР-ТБ, або одночасно отримують АРТ.

Вагітні, які живуть з ВІЛ, схильні до ризику захворювання на ТБ, що може мати серйозні наслідки як для матері, так і для плоду (22). Оскільки ізоніазид і рифампіцин, найчастіше використовувані ліки для проведення профілактичного лікування, можуть безпечно застосовуватися вагітними (23), не слід вважати вагітність протипоказанням для призначення профілактичного лікування ТБ жінкам, які живуть з ВІЛ. Проте, для визначення оптимального часу його проведення необхідна ретельна клінічна оцінка.

У зв'язку з відсутністю даних про повторні курси профілактичного лікування ТБ, в цих настановах не було представлено жодної рекомендації з даного питання. Проте, в умовах з високим рівнем передачі ТБ (згідно з оцінками місцевих компетентних органів), рекомендується проводити курс ПТІ протягом 36 місяців або довше (умовна рекомендація) (24) (див. **Розділ 5**). Відсутність клінічних досліджень з питань доцільності повторних курсів профілактичного лікування визначає необхідність їх проведення для оновлення цих настанов.

## ***Немовлята та діти, які живуть з ВІЛ***

|  |
| --- |
| ■ Діти молодше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, які мали контакт з хворими на ТБ та пройшли обстеження на ТБ, повинні пройти шестимісячний курс профілактичної терапії ізоніазидом (ПТІ), якщо обстеження не виявило ознак захворювання на ТБ. (*Сильна рекомендація, середня якість доказових даних. Оновлена рекомендація*)  ■ Діти старше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, з низькою ймовірністю захворювання на ТБ за результатами оцінки симптомів і з відсутністю контакту з хворими на ТБ в анамнезі, повинні пройти шестимісячний курс ПТІ в рамках комплексного пакету заходів профілактики і надання допомоги у зв'язку з ВІЛ, якщо вони проживають в умовах з високою поширеністю ТБ. (*Сильна рекомендація, низька якість доказових даних. Існуюча рекомендація*)  ■ Всі діти, які живуть з ВІЛ, які успішно завершили курс лікування від ТБ, повинні додатково пройти шестимісячний курс терапії ізоніазидом. (*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних. Існуюча рекомендація*)  Дана існуюча та оновлені рекомендації містяться у: «Керівні принципи для інтенсивного виявлення туберкульозу та профілактичної терапії ізоніазидом у ЛЖВ, за умов браку ресурсів». Женева: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2011 р. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/3/9789244500705_rus.pdf>). |

**Резюме доказових даних**

До систематичного огляду, проведеного в ході підготовки попередніх настанов, були включені два дослідження, проведені в Південній Африці. Результати одного з них свідчили про те, що призначення ВІЛ-інфікованим дітям 6-місячного курсу терапії ізоніазидом призводить до значного скорочення смертності від ТБ та забезпечує захисний ефект (25). Однак в іншому РКД було продемонстровано, що якщо ВІЛ-інфіковані діти, за відсутності даних про можливий контакт з хворими на ТБ, виявляються в перші три або чотири місяці життя, то за умови забезпечення швидкого доступу до АРТ і ретельного щомісячного контролю щодо можливого контакту з хворими на ТБ або розвитку захворювання, користі від проведення профілактичного лікування немає (26).

Лише кілька РКД проводилося за участі дітей, які отримують АРТ. В одному з досліджень, що включало 167 дітей, які отримують АРТ, було зареєстровано зниження захворюваності на ТБ у групі дітей, які пройшли профілактичне лікування, однак відмінність між цією групою і групою дітей, які не отримували лікування, виявилася статистично незначущою (інтенсивний показник захворюваності складав 0,51; 95% ДІ: 0,15-1,75) (27). В іншому когортному дослідженні було продемонстровано, що призначення профілактичного лікування від ТБ дітям, які отримують АРТ, забезпечує додатковий захисний ефект (28).

***Обґрунтування рекомендації***

Експерти ГРН відзначили, що в групі дітей молодше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, профілактичне лікування ТБ слід призначати лише тим дітям, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні і у яких відсутність захворювання на ТБ підтверджено обстеженнями, проведеними відповідно до національних настанов, оскільки доказів, що підтверджують користь такого лікування у дітей, недостатньо. Незважаючи на низьку якість доказів, ГРН настійно рекомендувала проводити профілактичне лікування дітям старше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, враховуючи явну користь проведення такого лікування в групі дорослих, які живуть з ВІЛ, та високий ризик розвитку активної форми ТБ при ВІЛ-інфекції.

ГРН зазначила, що незважаючи на недостатність доказів на користь ефективності профілактичного лікування дітей, які отримують АРТ, це можливо з біологічної точки зору, оскільки отримані докази щодо додаткових переваг застосування профілактичного лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих дорослих, які отримують АРТ. Тому, рекомендується проводити профілактичне лікування ТБ у дітей з ВІЛ незалежно від того отримують вони АРТ чи ні.

Немає ніяких доказів того, що потрібно проводити профілактичне лікування ТБ серед дітей, які живуть з ВІЛ, після успішного лікування ТБ. Однак, як і дорослим пацієнтам, профілактичне лікування буде корисно тим дітям, які живуть з ВІЛ, які схильні до реінфекції і повторного захворювання на ТБ. Тому, з урахуванням вищенаведених міркувань, ГРН винесла умовні рекомендації щодо проведення курсу профілактичного лікування ТБ всім дітям, які живуть з ВІЛ, успішно пройшли лікування від ТБ, та у випадку, якщо вони проживають в регіоні з високим рівнем захворюваності, поширеності та передачі ТБ (згідно з оцінками відповідних державних органів). Профілактичне лікування можна починати відразу після останнього прийому протитуберкульозних препаратів або пізніше - в залежності від клінічної ситуації.

## ***2.3. ВІЛ-негативні особи, які контактували з хворими на легеневу форму ТБ (сімейний контакт/проживання в одному домогосподарстві)***

|  |
| --- |
| ■ Слід проводити профілактичне лікування ВІЛ-негативних дітей віком до 5 років, які на побутовому рівні контактували з хворими на бактеріологічно підтверджену легеневу форму ТБ, і у яких, як було встановлено на основі належної клінічної оцінки, або відповідно до вимог національних керівництв, відсутня активна форма ТБ. (*Сильна рекомендація, висока якість доказових даних. Оновлена рекомендація*)  ■ У країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ слід проводити систематичне тестування та лікування ЛТБІ у дорослих, підлітків і дітей, які на побутовому рівні контактували з хворими на бактеріологічно підтверджену легеневу форму ТБ. (*Сильна рекомендація, висока і середня якість доказових даних. Існуюча рекомендація*)  ■ У країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ можна проводити профілактичне лікування дітей старше 5 років, підлітків та дорослих, які на побутовому рівні контактували з хворими на бактеріологічно підтверджену легеневу форму ТБ, і в яких відсутня активна форма ТБ, що підтверджено на основі належної клінічної оцінки або відповідно до вимог національних керівництв. (*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних.* ***Нова рекомендація***)  ***Примітка:*** Належна клінічна оцінка означає оцінку інтенсивності контакту з хворим на ТБ та ризику зараження, ризику розвитку активного ТБ та (або) підтвердження наявності інфекції за допомогою тестування на ЛТБІ***.***  Дана існуюча рекомендація міститься у: «Керівництво з ведення пацієнтів з латентною туберкульозною інфекцією». Женева: Всесвітня організація охорони здоров’я; 2015 р. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/5/9789244548905_rus.pdf?ua=1&ua=1>). |

**Резюме доказових даних**

Автори цих настанов оновили систематичний огляд, проведений в ході підготовки попереднього керівництва (9, 10), зосередивши основну увагу на групі осіб, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні і які проживають в країнах з високим рівнем захворюваності. Мета цього огляду полягала в тому, щоб визначити поширеність ЛТБІ, частоту розвитку активної форми ТБ і сумарну поширеність активного ТБ в групі осіб, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, з розбивкою за віковими групами. У процесі оновлення до попереднього огляду було додано 19 досліджень, опублікованих в період між 2014 і 2016 роками. Таблиці прийняття рішень на основі оцінки доказів і таблиці GRADE представлені в **Додатках 1 і 2**.

Поширеність ЛТБІ серед дітей старше 5 років, підлітків віком старше 15 років і дорослих була вищою, ніж у групі дітей віком до 5 років, які мають найбільший ризик прогресування інфекції з розвитком активної форми ТБ. Сумарний показник співвідношення ризиків прогресування ЛТБІ до активної форми ТБ був нижчим у групі дітей віком 5-15 років (0,28; 95% ДІ: 0,12-0,65, чотири дослідження) і в групі осіб старше 15 років (0, 22; 95% ДІ: 0,08-0,60, три дослідження), у порівнянні з групою дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні. Проте, у всіх людей, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, незалежно від їх віку або наявності ЛТБІ, ризик розвитку активної форми ТБ був значно вищим, ніж серед загального населення (**Таблиця 1**).

**Таблиця 1. Сумарні оцінки ризику розвитку активної форми ТБ серед осіб, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, з розбивкою за віком та наявністю або відсутністю ЛТБІ на вихідному рівні, у порівнянні з загальним населенням**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вік**  **(років)** | **Позитивні на ЛТБІ – вихідні показники** | | | | **Незалежно від вихідного статусу ЛТБІ** | | | |
| **Період**  **спостереження < 12 місяців** | | **Період спостереження < 24 місяців** | | **Період спостереження < 12 місяців** | | **Період спостереження < 24 місяців** | |
| **Кіл-ть досліджень** | **Співвідно-шення ризиків** | **Кіл-ть досліджень** | **Співвідно-шення ризиків** | **Кіл-ть досліджень** | **Співвідно-шення ризиків** | **Кіл-ть досліджень** | **Співвідноше-ння ризиків** |
| **Загальне населення** | – | 1,0  (референтне значення) | – | 1,0  (референтне значення) | – | 1,0  (референтне значення) | – | 1,0  (референтне значення) |
| 0–4 | 2 | 24,3 (0,73–811,0) | 3 | 22,9 (7,7–68,6) | 3 | 25,9 (16,9–39,7) | 5 | 14,8 (9,8–22,3) |
| 5–14 | 2 | 27,1 (17,5–54,1) | 3 | 8,2 (2,3–29,4) | 3 | 24,1 (16,9–34,4) | 5 | 6,3 (2,9–13,7) |
| ≥ 15 | 1 | 30,7 (17,5–54,1) | 2 | 13,4 (9,5–18,8) | 1 | 24,7 (14,2–43,0) | 3 | 11,7 (7,6–18,0) |

***Обґрунтування рекомендації***

ГРН зазначила, що у немовлят і дітей віком до 5 років відзначається особливо високий ризик розвитку активної форми ТБ. Крім того, у дітей раннього віку захворювання розвивається особливо швидко і часто протікає у важкій формі з ураженням багатьох органів і систем, обумовлюючи високий рівень захворюваності та смертності. Тому, ГРН настійно рекомендувала проводити профілактичне лікування дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, незалежно від фонової епідеміологічної ситуації щодо ТБ, при цьому необхідно до початку лікування виключити наявність активної форми ТБ. Можна також розглядати можливість проведення профілактичного лікування контактних осіб з того ж домогосподарства з інших вікових груп, керуючись клінічною оцінкою співвідношення користі і шкоди проходження лікування для конкретної особи та відповідно до національної та місцевої епідеміологічної ситуації щодо ТБ, при цьому особливу увагу слід приділити питанню тривання передачі ТБ. ГРН також зазначила, що умовний характер останньої рекомендації обумовлений необхідністю враховувати такі важливі питання, як наявність ресурсів і можливостей інфраструктури системи охорони здоров'я, необхідних для оцінки інтенсивності контакту з джерелом туберкульозної інфекції, ризику зараження і ризику розвитку активної форми ТБ, а також для порівняння користі і шкоди профілактичного лікування та виключення активної форми ТБ до початку цього лікування.

## ***Інші ВІЛ-негативні групи ризику***

|  |
| --- |
| ■ Слід проводити систематичне тестування та лікування ЛТБІ у наступних категоріях пацієнтів: пацієнти, які починають терапію інгібіторами ФНП, пацієнти, які перебувають на діалізі, пацієнти, які готуються до трансплантації органів або переливання крові, а також пацієнти з силікозом. (*Сильна рекомендація, низька і дуже низька якість доказових даних. Оновлена рекомендація*)  ■ У країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ слід розглянути можливість проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ серед ув'язнених осіб, працівників охорони здоров'я, іммігрантів з країн з високим тягарем ТБ, бездомних та осіб, які вживають заборонені наркотики. *(Умовна рекомендація, низька і дуже низька якість доказових даних. Існуюча рекомендація*)  ■ Не рекомендується проводити систематичне тестування на ЛТБІ серед пацієнтів з цукровим діабетом, осіб, які зловживають алкоголем, курців та осіб з дефіцитом маси тіла, якщо тільки ці особи не були віднесені до категорій, яких стосуються наведені вище рекомендації. (*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових. Існуюча рекомендація*).  ***Примітка:*** При тестуванні та лікуванні ЛТБІ слід максимально дотримуватися прав людини і всіх етичних принципів. Наприклад, позитивні результати тестування або факт проходження лікування з приводу ЛТБІ не повинні впливати на імміграційний статус особи або призводити до затримок імміграційних процедур***.***  Дана існуюча рекомендація міститься у: «Керівництво з ведення пацієнтів з латентною туберкульозною інфекцією». Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2015 р. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/5/9789244548905_rus.pdf?Ua=1&ua=1>). |

***Резюме доказових даних***

ГРН розглянула три систематичних огляди, що були проведені в ході підготовки попереднього керівництва з ЛТБІ, щоб визначити, яким з 24 виділених груп ризику слід віддати перевагу при тестуванні та лікуванні ЛТБІ у процесі створення оновлених рекомендацій (9, 10). Фактичні дані про підвищення рівнів поширеності ЛТБІ, ризик прогресування ЛТБІ до активної форми ТБ і захворюваність на активні форми ТБ були доступними для наступних 15 груп ризику: дорослі та діти, які контактували з хворими на ТБ; працівники охорони здоров'я та студенти-медики; ЛЖВ; пацієнти на діалізі; іммігранти з країн з високим тягарем ТБ; пацієнти, які починають лікування інгібіторами ФНП; особи, які вживають заборонені наркотики; ув'язнені особи; бездомні; пацієнти, які готуються до трансплантації органів або переливання крові; пацієнти з силікозом; пацієнти з цукровим діабетом; особи, які зловживають алкоголем; курці та особи з дефіцитом маси тіла. Підвищення ризику прогресування ЛТБІ до активної форми TБ було зареєстровано в 4 з 15 груп: ЛЖВ; дорослі і діти, які контактували з хворими на ТБ; пацієнти на діалізі і особи з дефіцитом маси тіла. Дані про наявність підвищеного ризику захворювання на ТБ були отримані для всіх цих груп, за винятком осіб з дефіцитом маси тіла.

***Обґрунтування рекомендації***

ГРН зазначила, що за будь-якої епідеміологічної ситуації щодо ТБ, тестування та лікування ЛТБІ принесе користь наступним категоріям ВІЛ-негативних осіб, які належать до груп ризику відповідно до клінічних критеріїв: пацієнти, які починають терапію інгібіторами ФНП, пацієнти, які перебувають на діалізі, пацієнти, які готуються до трансплантації органів або переливання крові, а також пацієнти з силікозом, оскільки у них існує підвищений ризик розвитку активної форми ТБ. ГРН прийняла рішення створити настійну рекомендацію, незважаючи на низьку та дуже низьку якість доказових даних, керуючись наступними міркуваннями: у виявлених групах ризику підтверджено підвищений ризик прогресування ЛТБІ до активної форми ТБ, а користь проведення лікування в цих групах переважає можливу шкоду. ГРН також дійшла висновку про недостатність доказів того, що користь проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ переважає шкоду щодо наступних груп ризику: працівники охорони здоров'я, іммігранти з країн з високим тягарем ТБ, ув'язнені, бездомні та особи, які вживають заборонені наркотики. Проте, ГРН вирішила, що користь у більшій мірі може переважати шкоду за умов низького рівня захворюваності на ТБ у порівнянні з регіонами, де рівень захворюваності високий - у зв'язку з характеристиками епідеміологічної ситуації щодо ТБ, які зумовлюють можливість передачі ТБ і повторного інфікування. Рішення про проведення систематичного тестування та лікування ЛТБІ у цих групах населення повинно прийматися відповідно до місцевої епідеміологічної ситуації щодо ТБ та з урахуванням місцевих умов, структури системи охорони здоров'я, наявності ресурсів і пріоритетів системи охорони здоров'я в цілому. Перевагу слід надавати особам, в яких інфікування відбулося нещодавно, про що можна судити по зареєстрованій зміні результатів тестів на ЛТБІ з негативних на позитивні (IGRA-тести або ТШП). ГРН також дійшла висновку про те, що першочергову увагу слід приділяти іммігрантам з країн з високим тягарем ТБ, які нещодавно приїхали до країн з низьким тягарем ТБ. Проте, члени ГРН підкреслили, що інфекційний статус особи (з позитивним результатом тесту на ЛТБІ або яка проходить лікування з приводу ЛТБІ) не повинен впливати на процес і процедуру імміграції та імміграційний статус.

ГРН зазначила недостатність даних клінічних досліджень про користь і шкоду систематичного тестування та лікування ЛТБІ у пацієнтів з цукровим діабетом, осіб, які зловживають алкоголем, курців та осіб з дефіцитом маси тіла. Члени Групи дійшли висновку, що користь планового систематичного тестування і лікування в цих групах ризику не переважає ризик, за винятком випадків, коли ці особи належать також і до категорій, зазначених у наведених вище рекомендаціях, незалежно від епідеміологічної ситуації щодо ТБ.

Члени ГРН погодилися з тим, що визначення ступеню пріоритетності груп на основі ризику для них і з урахуванням місцевих і національних умов (наприклад, епідеміологічної ситуації і наявності ресурсів) буде прийнятним як для пацієнтів, так і для ключових зацікавлених сторін, включаючи практичних лікарів і керівників програм. Було відзначено, що слід враховувати високий ризик передачі ТБ в певних групах ризику, наприклад серед працівників охорони здоров'я (включаючи студентів), ув'язнених осіб (включаючи персонал в'язниць), іммігрантів з країн з високим рівнем захворюваності на ТБ, бездомних та осіб, які вживають заборонені наркотики, оскільки користь від лікування може бути зведеною нанівець через повторне інфікування.

***Міркування щодо практичної реалізації***

Національним програмам з боротьбі з ТБ і іншим зацікавленим сторонам в процесі визначення пріоритетних груп ризику для програмного ведення випадків ЛТБІ, слід в першу чергу прийняти до уваги наявність обґрунтованої можливості забезпечити довгострокову профілактику прогресування ЛТБІ до активної форми ТБ в цих групах (наприклад, відсутність триваючої передачі інфекції і ймовірності повторного інфікування), з урахуванням ефективного використання ресурсів, при цьому, для представників конкретної групи користь заходів, що проводяться, повинна переважати ризик. Члени ГРН відзначили, що визначення ступеню пріоритетності груп ризику, що підлягають тестуванню та лікуванню ЛТБІ, може скоротити витрати системи охорони здоров'я. ГРН відзначила велике значення проведення АРТ в рамках заходів з профілактики захворювання на ТБ серед ЛЖВ, підкресливши важливість надання АРТ всім ЛЖВ, відповідно до чинної політики ВООЗ (29).

# Алгоритми виключення активної форми захворювання на туберкульоз

У даному розділі представлений рекомендований алгоритм виключення активної форми ТБ перед проведенням профілактичного лікування.

## ***Дорослі, підлітки, діти та немовлята, які живуть з ВІЛ***

### *Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ*

|  |
| --- |
| **■** Дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на ТБ на основі клінічного алгоритму. Особи, які не повідомляють про наявність будь-якого з симптомів, таких як постійний кашель, підвищення температури тіла, втрата маси тіла або нічна пітливість, швидше за все, не хворі на активну форму ТБ, і їм слід запропонувати пройти профілактичне лікування від ТБ, незалежно від того, чи отримують вони АРТ. (*Сильна рекомендація, середня якість доказових даних. Оновлена рекомендація*)  ■ ЛЖВ, які отримують АРТ, можна запропонувати пройти рентгенологічне дослідження органів грудної клітини і за відсутності відхилень від норми на рентгенограмі призначити їм профілактичне лікування від ТБ. (*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних.* ***Нова рекомендація***)  ■ Дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ, які пройшли скринінг на ТБ на основі клінічного алгоритму і повідомили про наявність будь-якого з таких симптомів, як постійний кашель, підвищення температури тіла, втрата маси тіла або нічна пітливість, можуть хворіти на активну форму ТБ і повинні пройти обстеження на ТБ та інші захворювання зі схожою симптоматикою. (*Сильна рекомендація, середня якість доказових даних. Оновлена рекомендація*)  ***Примітка:*** Проведення рентгенографії органів грудної клітини не повинно бути обов'язковою умовою для початку профілактичного лікування***.*** |

**Резюме доказових даних**

# Перед початком профілактичного лікування необхідно виключити наявність у пацієнта активної форми ТБ. У 2011 році експерти ВООЗ провели систематичний огляд і мета-аналіз індивідуальних даних пацієнтів, після чого ВООЗ рекомендувала використовувати для виключення активного ТБ правило скринінгу на основі оцінки поєднання наступних симптомів: постійний кашель, втрата маси тіла, нічна пітливість і підвищена температури тіла. Проведений огляд продемонстрував, що чутливість і специфічність даного методу складають 79% і 50%, відповідно, а прогностична цінність негативного результату - 97,7% при поширеності ТБ на рівні 5%. Більшість ЛЖВ, які брали участь в дослідженнях, дані яких були розглянуті в систематичному огляді, не отримували АРТ (30).

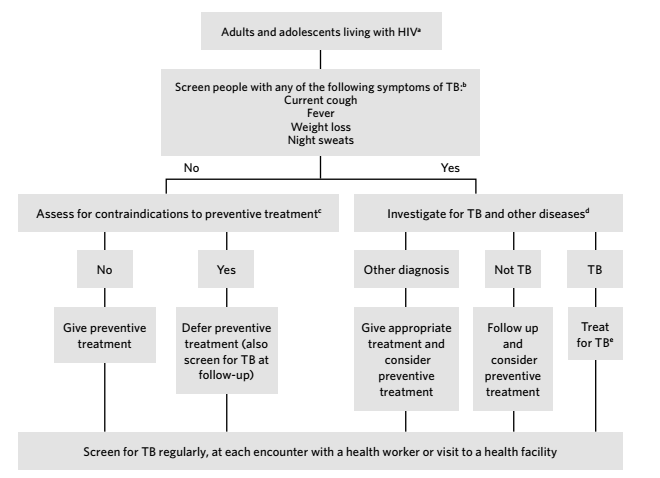
# Під час підготовки оновленої версії настанов було проведено систематичний огляд, призначений оцінити діагностичну ефективність правила скринінгу на основі оцінки чотирьох симптомів при його застосуванні до ЛЖВ, незалежно від їх отримання АРТ; в цей огляд увійшли 17 досліджень, що містять відомості щодо даного питання. Таблиці прийняття рішень на основі оцінки доказів і таблиці GRADE представлені в Додатках 1 і 2.

# Сумарна чутливість і специфічність правила оцінки чотирьох симптомів при обстеженні ЛЖВ, які отримують АРТ, склали 51,0% (95% ДІ: 28,4-73,2) і 70,7% (95% ДІ: 47,7 -86,4), відповідно. Якщо пацієнти з ВІЛ не отримували АРТ, сумарна чутливість і специфічність застосування цього правила становили 89,3% (95% ДІ: 82,6-93,6) і 27,2% (95% ДІ: 17,3-40,0 ), відповідно. У двох дослідженнях були отримані дані про діагностичну значущість додавання даних про відхилення від норми, виявлених при рентгенологічному дослідженні органів грудної клітини, до зазначеного правила скринінгу при обстеженні ЛЖВ, які отримують АРТ. Поєднання двох методів обстеження призвело до підвищення сумарної чутливості до 84,6% (95% ДІ: 69,7-92,9), але зниження специфічності до 29,8% (95% ДІ: 26,3-33,6), у порівнянні з діагностичними показниками застосування лише скринінгу симптомів.

# В усіх дослідженнях медіана поширеності ТБ серед ЛЖВ, які отримують АРТ, становила 1,5% (межквартільний діапазон 0,6-3,5%). При поширеності ТБ на рівні 1%, прогностична цінність негативного результату правила скринінгу симптомів становила 99,3%; додавання даних про відхилення від норми, виявлених при рентгенологічному дослідженні органів грудної клітини, підвищувало прогностичну цінність негативного результату на 0,2%.

# В ході проведення огляду не вдалося виявити жодного дослідження, присвяченого діагностичній інформативності додавання даних рентгенографії органів грудної клітини до правила оцінки симптомів при обстеженні вагітних. Алгоритм проведення скринінгу на ТБ серед дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, показаний на Рисунку 1.

**Рис. 1. Алгоритм проведення скринінгу на ТБ серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ**



**Регулярний скринінг на наявність ТБ під час кожного візиту до ЗОЗ або зустрічі з медпрацівником**

**Лікування ТБe**

**Послідуюче спостереження та розгляд можливості профілактичного лікування**

**Призначення відповідного лікування та розгляд можливості профілактичного лікування**

**Призначення профілактичного лікування**

**Відкладення профілактичного лікування (скринінг на ТБ під час послідуючого спостереження)**

**Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛa**

**Скринінг щодо наявності будь-кого з наступних симптомів ТБb:**

**постійний кашель,**

**втрата маси тіла,**

**нічна пітливість,**

**підвищена температура тіла**

**Ні**

**Так**

**ТБ**

**Немає ТБ**

**Інший діагноз**

**Перевірка на наявність ТБ або інших захворюваньd**

**Оцінка протипоказань до профілактичного лікуванняс**

**Так**

**Ні**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

a Усі дорослі та підлітки повинні пройти обстеження відповідно до критеріїв призначення АРТ. Необхідно приділити першочергову увагу проведенню заходів інфекційного контролю, щоб знизити передачу *M. tuberculosis* в усіх закладах, що надають медичну допомогу.

b У разі можливості слід провести рентгенографію органів грудної клітини, в першу чергу у групі ЛЖВ, які отримують АТР, але це не є обов’язковою вимогою для розподілу пацієнтів на групи хворих на ТБ та осіб без ТБ. За умов високої розповсюдженості ВІЛ та ТБ серед ЛЖВ (наприклад, вище 10%), слід приділити особливу увагу необхідності проведення інших методів обстеження високої чутливості.

c До протипоказань відносяться: активний гепатит (гострий або хронічний), регулярне та надмірне споживання алкоголю, а також симптоми периферійної нейропатії. Туберкульоз в анамнезі та чинна вагітність не є протипоказаннями до проведення профілактичного лікування. У деяких ситуаціях компонентом скринінгу на відповідність критеріям щодо початку профілактичного лікування може бути тестування на ЛТБІ, хоча воно не є обов’язковим дослідженням.

d У якості першочергового діагностичного тесту на ТБ слід використати тест Xpert MTB/RIF. Детальні алгоритми по веденню ЛЖВ, з підозрою на ТБ, наведені у опублікованому ВООЗ документі «Зведене керівництво з використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf>).

e Після завершення лікування активної форми захворювання, слід поновити регулярний скринінг на наявність ТБ.

***Обґрунтування рекомендації***

В цілому ГРН визнала, що правило скринінгу на основі оцінки чотирьох симптомів є корисним діагностичним інструментом для виключення активної форми ТБ перед початком проведення профілактичного лікування з приводу ТБ в групі ЛЖВ, незалежно від того, чи отримують вони АРТ. Експерти Групи відзначили потенційні переваги додавання даних про відхилення від норми, виявлених під час рентгенологічного дослідження органів грудної клітини, до вказаного правилу скринінгу на основі оцінки чотирьох симптомів, визнавши разом з тим, що це дає лише незначне поліпшення діагностичної ефективності обстеження. Крім того, більш часте використання рентгенографії органів грудної клітини збільшить кількість хибно позитивних результатів, які супроводжують правило скринінгу, що призведе до необхідності додаткових обстежень для виключення ТБ і інших захворювань. Тому ГРН ще раз підкреслила, що рентгенологічне дослідження органів грудної клітини слід використовувати в якості додаткового методу обстеження лише у випадку, якщо його проведення не завадить призначенню профілактичного лікування для ЛЖВ. Незважаючи на відсутність досліджень, присвячених додатковим перевагам додавання рентгенографії органів грудної клітини до діагностичного алгоритму обстеження вагітних, ГРН зазначила, що використання цього обстеження може принести користь вагітним, які живуть з ВІЛ, за умови дотримання правил належної клінічної практики щодо запобігання будь-якого істотного ризику для плоду (31).

### Діти, які живуть з ВІЛ

|  |
| --- |
| Немовлята і діти, які живуть з ВІЛ, у яких спостерігається низька прибавка маси тіла, підвищена температури тіла, постійний кашель або є контакт з хворим на ТБ в анамнезі, повинні бути обстежені на ТБ та інші захворювання зі схожою симптоматикою. Якщо обстеження не виявить наявність ТБ, таким дітям слід призначити профілактичне лікування незалежно від їх віку. (*Сильна рекомендація, низька якість доказових даних. Оновлена рекомендація*)  *Низька прибавка маси тіла визначається як скарги на зниження маси тіла, дуже низьку масу тіла для даного віку (z-показник менше -3), або недостатню масу тіла (z-показник відповідності маси тіла віку менше -2), або є наявний факт зниження маси тіла (> 5%) з часу останнього відвідування, або сплощення кривої зростання на відповідному графіку.*  *Дітям віком до 1 року, які живуть з ВІЛ, слід проводити профілактичне лікування ТБ лише у випадку, якщо вони контактували з хворими на ТБ* на побутовому рівні *і пройшли обстеження на ТБ, яке дозволило виключити активну форму захворювання.* |

***Резюме доказових даних***

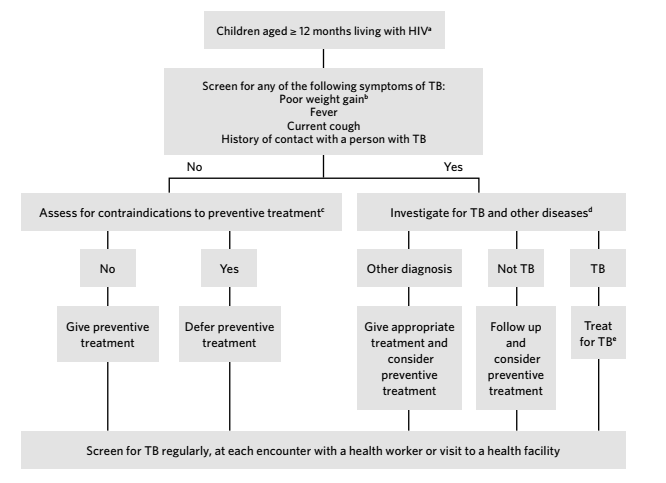
Необхідно регулярно проводити скринінг на ТБ серед немовлят і дітей, які живуть з ВІЛ, при цьому дане обстеження слід виконувати в рамках надання стандартної медичної допомоги і незалежно від того, чи отримують вони профілактичну терапію з приводу ТБ або чи проходять АРТ. В ході систематичного огляду, проведеного при підготовці попереднього керівництва, були виявлені обмежені дані, що стосуються оптимального підходу до скринінгу на ТБ серед немовлят і дітей (7). Виходячи з результатів цих поодиноких досліджень і думок експертів, Група з розробки попереднього керівництва рекомендувала керуватися правилом скринінгу на основі оцінки таких ознак, як низька прибавка маси тіла, підвищена температури тіла, постійний кашель і контакт з хворим на ТБ в анамнезі. Автори даних настанов провели новий систематичний огляд, призначений оцінити діагностичну ефективність цього правила. Єдиною виявленої публікацією з даного питання були тези конференції, що представляють дані проведеного в Кенії дослідження за участю 176 госпіталізованих дітей з ВІЛ віком до 12 років (32). Згідно з його результатами, чутливість цього правила склала 100% (95% ДІ: 76,8-100,0%), а специфічність - 4,3% (95% ДІ: 1,8-8,7%).

***Обґрунтування рекомендації***

ГРН зазначила недостатність даних про користь застосування розробленого правила скринінгу при обстеженні дітей, які живуть з ВІЛ. Хоча в одному дослідженні було показано, що рекомендоване наразі правило проведення скринінгу дітей з ВІЛ на основі оцінки симптомів має гарну діагностичну ефективність, в жодному з досліджень не повідомлялося про шкоду або труднощі, що пов'язані з його використанням, наприклад такі, як ресурси, що необхідні для його практичного впровадження. Скринінг, заснований на оцінці симптомів, в цілому, прийнятний для осіб, які підлягають дослідженню, і може бути практично реалізованим в умовах обмеженості ресурсів.

Тому, ГРН прийняла рішення винести таку ж настійну рекомендацію. Діти, які живуть з ВІЛ, і які отримали позитивні результати скринінгу на ТБ (тобто виявлений будь-який з симптомів), можуть мати активну форму ТБ і повинні пройти обстеження на ТБ та інші захворювання. Якщо обстеження не виявить наявності ТБ, таким дітям слід призначити профілактичне лікування незалежно від їх віку, в той час як дітям віком до 12 місяців профілактичне лікування призначається лише у випадку, якщо вони контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні і були обстежені на ТБ відповідно до національних настанов. ГРН також зазначила, що лікарям слід розширити диференціальну діагностику і включити до неї і інші захворювання, що здатні викликати постійний кашель, підвищення температури тіла і уповільнення збільшення ваги тіла у дітей, які живуть з ВІЛ. Алгоритм проведення скринінгу на ТБ у дітей старше 1 року, які живуть з ВІЛ, показаний на **Рисунку 2**.

**Рис. 2. Алгоритм проведення скринінгу на ТБ для дітей від 1 року, які живуть з ВІЛ**



**Регулярний скринінг на наявність ТБ під час кожного візиту до ЗОЗ або зустрічі з медпрацівником**

**Лікування ТБe**

**Послідуюче спостереження та розгляд можливості профілактичного лікування**

**Призначення відповідного лікування та розгляд можливості профілактичного лікування**

**Відкладення профілактичного лікування**

**Призначення профілактичного лікування**

**ТБ**

**ТБ немає**

**Інший діагноз**

**Так**

**Ні**

**Перевірка на наявність ТБ або інших захворюваньd**

**Оцінка протипоказань до профілактичного лікуванняс**

**Так**

**Ні**

**Скринінг щодо наявності будь-кого з наступних симптомів ТБ:**

**постійний кашель,**

**низька прибавка маси тілаb,**

**контакт з хворим на ТБ в анамнезі,**

**підвищена температура тіла**

**Діти від 1 року, які живуть з ВІЛа**

## ***ВІЛ-негативні немовлята, діти та дорослі, які контактували на побутовому рівні з хворими на легеневу форму ТБ***

### *ВІЛ- негативні немовлята та діти віком до 5 років*

**Резюме доказових даних**

Автори цих настанов оновили попередній систематичний огляд присвячений оцінці алгоритмів скринінгу людей з негативним або невідомим ВІЛ-статусом (33). В ході цього огляду було виявлено лише одне дослідження за участі дітей раннього віку (середній вік 19,2 місяці), в якому оцінювалися різні симптоми, такі як відставання в рості і розвитку та тривалий кашель. У звіті про дані дослідження не містилося відомостей про використання методу поєднання симптомів для виключення ТБ (34).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

a Усім дітям від 1 року необхідно призначити профілактичне лікування, якщо в анамнезі вони контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні.

b Низька прибавка маси тіла визначається як скарги на зниження маси тіла, або дуже низьку масу тіла для даного віку (z-показник менше -3), або недостатня маса тіла (z-показник відповідності маси тіла віку менше -2), або підтверджений факт зниження маси тіла (> 5%) з часу останнього відвідування, або сплощення кривої зростання на відповідному графіку.

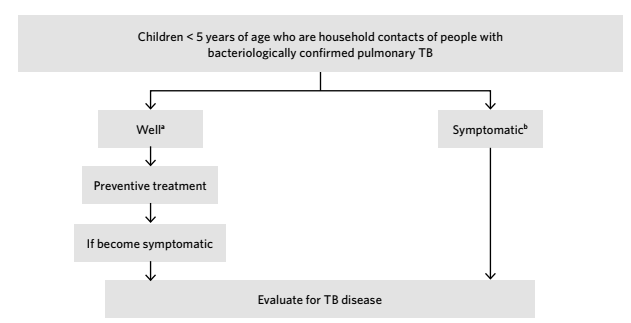
c До протипоказань відносяться: активний гепатит (гострий або хронічний) та симптоми периферійної нейропатії. Туберкульоз в анамнезі не є протипоказаннями до проведення профілактичного лікування. Хоча тестування на ЛТБІ не є обов’язковим дослідженням для початку профілактичного лікування, його необхідно провести, у разі можливості, у якості скринінгу на відповідність критеріям.

d У якості першочергового діагностичного тесту на ТБ слід використати тест Xpert MTB/RIF. Детальні алгоритми по веденню ЛЖВ, з підозрою на ТБ, наведені у опублікованому ВООЗ документі «Зведене керівництво з використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf>).

e Після завершення лікування активної форми захворювання, слід поновити регулярний скринінг на наявність ТБ.

**На Рисунку 3** представлений простий алгоритм виключення активної форми ТБ у дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, перед призначенням профілактичного лікування ТБ (8). Він призначений для використання медичними працівниками на периферійному рівні. Дослідження застосування заснованого на оцінці симптомів скринінгу дітей, контактних щодо ТБ, показали, що така стратегія ведення контактних осіб безпечна і доцільніша, з точки зору реалізації за умов обмежених ресурсів, ніж проведення скринінгу контактних осіб на основі постановки діагнозу (35, 36). Більш того, дані одного з останніх досліджень з використанням моделювання свідчать про те, що проведення профілактичного лікування без попереднього тестування на ЛТБІ є економічно ефективною інтервенцією у групі контактних щодо ТБ дітей віком до 5 років (37).

**Рис. 3. Алгоритм проведення скринінгу серед ВІЛ-негативних немовлят та дітей віком до 5, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні**



**Відсутність симптомівa**

**Наявність симптомівb**

**Обстеження на наявність ТБ**

**Профілактичне лікування ТБ**

**При появі симптомів**

**Діти віком до 5 років, які контактували на побутовому рівні з хворими на бактеріологічно підтверджену легеневу форму ТБ**

a У дитини повинні бути відсутніми будь-які симптоми, як пов’язані, так і не пов’язані з ТБ.

b До найпоширеніших симптомів, що пов’язані з наявністю ТБ, відносять постійні скарги на кашель, підвищення температури тіла, поганий апетит або анорексію, втрату ваги тіла або відставання у рості та розвитку, втомлюваність, зниження активності та бажання гратися. Для визначення тактики ведення дітей з підозрою на захворювання на ТБ, зверніться до Глави 3 методичних рекомендацій ВООЗ «Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children» [Керівництво з ведення випадків туберкульозу у дітей, що призначене для національних програм боротьби з туберкульозом]. ([www.who.int/tb/publications/childtb\_guidelines/en/).](http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/).)

c Ізоніазид 10 мг/кг маси тіла (7−15 мг/кг) щоденно протягом 6 місяців. У якості альтернативи можна провести 3-місячний курс комбінованої терапії рифапентином та ізоніазидом з щотижневим прийомом препаратів або 3-місячний курс комбінованої терапії рифампіцином та ізоніазидом з щотижневим прийомом препаратів (див. розділ 5).

d Якщо у дитини діагностовано ТБ, необхідно розпочати протитуберкульозне лікування та зареєструвати її у національній програмі боротьби з туберкульозом. Якщо активна форма ТБ виключена, слід оцінити дитину на предмет відповідності критеріям призначення профілактичного лікування ТБ.

### *ВІЛ-негативні особи віком старше 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, та інші групи ризику*

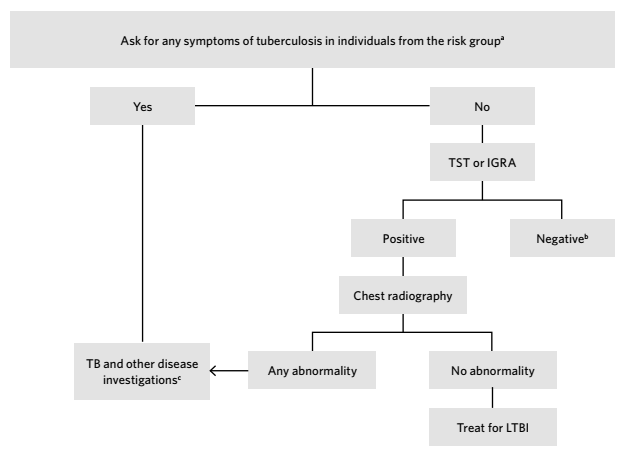
|  |
| --- |
| Для виключення активної форми ТБ у ВІЛ-негативних осіб віком старше 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, і у представників інших груп ризику, яким планується призначити профілактичне лікування, можна використовувати такі критерії, як відсутність будь-яких симптомів туберкульозу і відсутність відхилень від норми при рентгенологічному дослідженні органів грудної клітини. (*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних.* ***Нова рекомендація***) |

**Резюме доказових даних**

Для визначення чутливості і специфічності скринінгу на основі оцінки симптомів та (або) даних рентгенографії органів грудної клітини, проведених з метою виключення активної форми ТБ у осіб з негативним або невідомим ВІЛ-статусом, автори цих настанов оновили попередній систематичний огляд, проведений в ході підготовки керівництва 2015 року (9, 10). Огляд охопив 33 дослідження, 17 з яких були виявлені вперше. Таблиці прийняття рішень на основі оцінки доказів і таблиці GRADE представлені в **Додатках 1 і 2**. Для ілюстрації очікуваних результатів застосування різних алгоритмів скринінгу і діагностики з метою виключення активної форми ТБ, була побудована проста модель порівняння наступних шести критеріїв скринінгу: i) будь-який симптом ТБ; ii) будь-який кашель; iii) кашель тривалістю більше 2-3 тижнів; iv) рентгенографія органів грудної клітини з відхиленнями від норми, що дозволяють припустити ТБ; v) рентгенографія органів грудної клітини з будь-яким відхиленням від норми; та vi) поєднання будь-якого відхилення від норми на рентгенограмі органів грудної клітини і будь-якого симптому ТБ. Результати застосування моделі свідчать про те, що поєднання будь-якого відхилення від норми на рентгенограмі органів грудної клітини з наявністю будь-яких симптомів, що дозволяють припустити ТБ (тобто, одного з таких симптомів, як кашель будь-якого характеру і будь-якої тривалості, кровохаркання, підвищення температури тіла, нічна пітливість, втрата маси тіла, біль в області грудної клітини, задишка та втомлюваність) забезпечує найвищу чутливість (100%) і прогностичну цінність негативного результату (100%) для виключення ТБ.

На **Рисунку 4** представлений алгоритм проведення цільової діагностики та лікування ЛТБІ і виключення активної форми ТБ у осіб старше 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, і представників інших груп ризику.

**Рис. 4. Алгоритм проведення цільової діагностики та лікування ЛТБІ та виключення активної форми ТБ у ВІЛ-негативних осіб старше 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, та представників інших груп ризику**



**Виявлення наявності будь-яких симптомів ТБ у осіб з груп ризикуа**

**Радіографія органів грудної клітини**

**Провести лікування ЛТБІ**

**Відхилень немає**

**Будь-які відхилення**

**Обстеження на наявність ТБ або інш. захворюваньc**

**Негативний результатb**

**Позитивний результат**

**ТШП або IGRA**

**Ні**

**Так**

***Обґрунтування рекомендації***

ГРН зазначила відсутність будь-яких нових даних з цього питання і вирішила продовжувати використовувати для обстеження ВІЛ-негативних немовлят і дітей, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, існуючі алгоритми на основі оцінки симптомів (див. **Рис. 3**). Експерти ГРН ще раз підкреслили, що для виключення активної форми ТБ необхідно головним чином використовувати відповідні методи обстеження - відповідно до національних настанов. Вони відзначили, що хоча для скринінгу дітей, контактних щодо ТБ, можна використовувати тестування на ЛТБІ та рентгенографію органів грудної клітини, відсутність цих методів обстеження не повинна перешкоджати діагностиці активної форми ТБ або призначенню профілактичного лікування. Навіть у разі недоступності цих досліджень, для вирішення питання про відповідність пацієнта критеріям призначення профілактичного лікування, цілком достатньо однієї клінічної оцінки. Перш за все це стосується дітей віком до 5 років, які контактували на побутовому рівні з хворими на бактеріологічно підтверджену легеневу форму ТБ.

a Будь-який з симптомів ТБ: кашель, кровохаркання, підвищення температури тіла, нічна пітливість, втрата маси тіла, біль в області грудної клітини, задишка та втомлюваність. Згідно з національними або місцевими настановами, або відповідно до клінічної оцінки, можна запропонувати такій особі пройти тестування на ВІЛ. Аналогічним чином, на цьому етапі можна провести рентгенологічне дослідження органів грудної клітини.

b Особам, у яких немає показань до лікування ЛТБІ, необхідно надати інформацію про ТБ, включаючи про необхідність звернутися за медичною допомогою у разі появи симптомів ТБ.

c Обстеження на ТБ повинно проводитися відповідно до національних керівництв з ТБ. Крім цього, особам з виключеним ТБ за результатами обстежень (включаючи осіб з фіброзом, що виявлений за результатами рентгенографічного обстеження), може бути призначене лікування ЛТБІ.

Члени ГРН також відзначили, що скринінг симптомів, як у поєднанні з рентгенографією органів грудної клітини, так і без неї, повинен бути прийнятним варіантом обстеження для пацієнтів і керівників програм. Проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітини може підвищити впевненість медичних працівників в тому, що у пацієнта дійсно немає активної форми ТБ, та усунути побоювання з приводу розвитку резистентності до лікарських засобів; з іншого боку, додавання цього методу обстеження може спричинити додаткові витрати і незручності для пацієнтів, оскільки це збільшить кількість людей, які підлягають обстеженню на ТБ та інші захворювання. ГРН зазначила, що оцінити переваги щодо обстеження дітей було складно, у зв'язку з відсутністю систематичної реєстрації цієї інформації.

***3.3 Міркування щодо практичної реалізації***

Додавання до правила скринінгу симптомів даних про відхилення від норми, виявлених при рентгенологічному дослідженні органів грудної клітини, ускладнить матеріально-технічне забезпечення обстеження, збільшить витрати, створить додаткове навантаження на персонал та інфраструктуру і вимагатиме забезпечення наявності кваліфікованого персоналу. ГРН зазначила, що рентгенографія органів грудної клітини не повинна бути умовою або перешкодою для початку профілактичного лікування з приводу ТБ в групі ЛЖВ - що може статися через необхідність забезпечення додаткових ресурсів - оскільки її проведення лише незначним чином покращує прогностичну цінність негативного результату.

ЛЖВ, у яких спостерігається будь-який з чотирьох симптомів або відхилення від норми, виявлені при рентгенологічному дослідженні грудної клітини, можуть хворіти на активну форму ТБ і повинні пройти обстеження на ТБ та інші захворювання. В якості початкового діагностичного тесту на ТБ слід використовувати тест Xpert MTB/RIF. Необхідно обстежити пацієнта на наявність інших захворювань, які можуть викликати будь-які з цих чотирьох симптомів, відповідно до національних настанов і принципів належної клінічної практики. Якщо після обстеження ЛЖВ, у яких спостерігаються будь-які з цих чотирьох симптомів, активна форма ТБ була виключена, слід розглянути доцільність призначення їм профілактичного лікування.

Рекомендується, щоб усі ЛЖВ проходили скринінг на основі оцінки чотирьох симптомів при кожному відвідуванні медичного закладу або контакті з медичним працівником. Оскільки проведення рентгенографії органів грудної клітини на додаток до скринінгу симптомів при кожному відвідуванні лікаря є значним тягарем, як для системи охорони здоров'я, так і для пацієнтів, таке поєднання методів дослідження має застосовуватися лише для виключення активної форми ТБ перед призначенням профілактичного лікування, при цьому слід дотримуватися принципів належної клінічної практики. Роль рентгенологічного дослідження органів грудної клітини в рамках регулярного скринінгу на ТБ і оптимальна частота його проведення поки що не визначені. Місцеві уповноважені органи повинні визначити область і частоту його застосування на основі місцевої епідеміологічної ситуації, інфраструктури системи охорони здоров'я та наявності ресурсів.

Вкрай важливо забезпечити належне контрольне спостереження за всіма особами, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, у яких були виявлені симптоми ТБ або відхилення від норми на рентгенограмі органів грудної клітини, та обстежити їх на ТБ та інші захворювання. Таке обстеження повинно проводитися відповідно до національних настанов та принципів належної клінічної практики. Контактним щодо ТБ особам, у яких активний ТБ був виключений за результатами обстежень, можна призначити профілактичне лікування.

Для практичного здійснення правила скринінгу необхідні можливості для проведення рентгенографії органів грудної клітини, а також кваліфікований медичний персонал (наприклад, лікарі-рентгенологи). Якщо рентгенографія органів грудної клітини є недоступною, як критерій для призначення профілактичного лікування можна розглядати відсутність будь-яких симптомів ТБ. Такий підхід забезпечує найвищу чутливість серед всіх правил скринінгу на основі оцінки симптомів, при цьому, як показує досвід, прогностична цінність негативного результату такого скринінгу є високою.

# Тестування на латентну туберкульозну інфекцію

|  |
| --- |
| ■ Для тестування на ЛТБІ можуть використовуватися туберкулінова шкірна проба (ТШП) або аналіз вивільнення гамма-інтерферону (IGRA-тест). (*Сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних. Нова рекомендація*)*Примітка*: Вибір конкретного тесту лікарями і керівниками програм буде залежати від його наявності та економічної доступності. Ані ТШП, ані IGRA-тест не використовуються для діагностики активної форми ТБ або діагностичного обстеження людей з підозрою на активну форму ТБ.■ ЛЖВ, які мають позитивний результат ТШП, отримують більшу користь від профілактичного лікування, ніж особи з негативними результатами ТШП; таким чином, проведення ТШП може бути використано там, де це можливо, для виявлення таких осіб (*Сильна рекомендація, висока якість доказових даних. Існуюча рекомендація*)■ Проведення тестування на ЛТБІ допомогою ТШП або IGRA-тесту не є обов'язковою умовою для початку профілактичного лікування у ЛЖВ, або у дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні. (*Сильна рекомендація, середня якість доказових даних. Оновлена рекомендація*)Дана існуюча рекомендація міститься у: «Керівні принципи для інтенсивного виявлення туберкульозу та профілактичної терапії ізоніазидом у ЛЖВ, за умов браку ресурсів». Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2011 року (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/3/9789244500705_rus.pdf>). |

**Резюме доказових даних**

Не існує «золотого стандарту» діагностики ЛТБІ. Щоб за допомогою ТШП та IGRA-тесту можна було виявляти людей, інфікованих ТБ, необхідно, щоб у обстежуваних була сформована повноцінна імунна відповідь на антигени збуднику туберкульозу; крім того, ці тести не дозволяють надійно оцінити прогресування ЛТБІ до стадії активного захворювання.

Для порівняння прогностичної ефективності IGRA-тесту та ТШП в плані виявлення нових випадків активної форми ТБ в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, був оновлений попередній систематичний огляд (38). В огляд було включено лише ті дослідження, в яких ТШП порівнювали з IGRA-тестом в одній досліджуваній популяції (тобто прямі порівняльні дослідження). Було розраховано співвідношення відносних ризиків захворювання на ТБ у людей з позитивними результатами ТШП і IGRA-тесту, у порівнянні з тими, у кого результати цих тестів були негативними. Таблиці прийняття рішень на основі оцінки доказів і таблиці GRADE представлені у **Додатках 1 і 2**.

В ході огляду було виділено п'ять проспективних когортних досліджень за участі 7 769 суб'єктів, при цьому чотири дослідження були виявлені і відібрані вперше. Три дослідження були проведені в Південній Африці, а два - в Індії (18, 39-42). У дослідженнях взяли участь ЛЖВ, вагітні, підлітки, працівники охорони здоров'я і особи, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні. Розрахункове відношення об'єднаних ризиків для ТШП складало 1,49 (ДІ 95%: 0,79-2,80), а для IGRA - 2,03 (ДІ 95%: 1,18-3,50). Незважаючи на те, що розрахункові показники для тесту IGRA дещо перевищували відповідні показники, отримані відносно ТШП, 95% ДІ показників тестів IGRA та ТШП збігалися і були неточними. Крім того, даних щодо прогностичної цінності застосування цих тестів в конкретних групах ризику було недостатньо.

**Обґрунтування рекомендації**

Розглянуті фактичні дані і відповідні рекомендації відносяться до застосування лише двох комерційних тест-систем IGRA (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube та T-SPOT®.TB). ГРН дійшла висновку, що порівняльний аналіз тестів ТШП та IGRA за допомогою їх застосування в одній досліджуваній популяції не довів переваг одного аналізу щодо іншого в плані оцінки прогресування інфекції до активної форми ТБ. ГРН зазначила, що для проведення ТШП потрібно значно менше ресурсів, ніж для IGRA-тесту, і практичні лікарі, що працюють в умовах обмежених ресурсів, набагато краще знайомі саме з цим видом аналізу. Однак повторювані випадки нестачі або вичерпання запасів ТШП на світовому рівні обмежують використання цього тесту при розширенні масштабів програмного ведення випадків ЛТБІ.

ГРН також зазначила, що на вибір конкретного виду аналізу можуть впливати рівень справедливості доступу до надання послуг та доступність того чи іншого тесту. Проте, переваги для осіб, які проходять обстеження, і керівників програм залежать від цілого ряду чинників, таких як потреба в складній лабораторній інфраструктурі (наприклад, для IGRA-тестів) і можливі додаткові витрати для обстежуваних (наприклад, на проїзд до місця тестування) і програм (наприклад, на нарощування матеріально-технічного потенціалу та проведення тестування). ГРН настійно рекомендувала розглядати обидва ці тести як рівнозначні варіанти обстеження, що мають відносно однакові переваги та недоліки.

ГРН підкреслила, що необхідно в терміновому порядку вирішити проблему глобальної нестачі запасів ТШП, і закликала збільшити інвестиції в науково-дослідницьку діяльність з розробки нових тестів на ЛТБІ з більш високою прогностичною цінністю.

ГРН попередила, що недостатня діагностична ефективність цих тестів може призводити до реєстрації хибно негативних результатів, перш за все серед дітей раннього віку та людей з послабленою імунною системою, наприклад таких, як ЛЖВ. ГРН зазначила, що ці тести мають велике значення для виявлення нещодавніх змін (конверсії) результатів проб з негативних на позитивні, перш за все серед людей, які контактували з хворими на легеневу форму ТБ, оскільки це є переконливою підставою для початку профілактичного лікування з приводу ТБ. З іншого боку, дані останніх досліджень з США за участі працівників охорони здоров'я, які проходили серійне тестування на ЛТБІ, свідчать про те, що зміни результатів тестів з негативних на позитивні (конверсія) і з позитивних на негативні (реверсія) набагато частіше виявляються за допомогою IGRA- тесту, ніж ТШП (43). Отже, під час інтерпретації результатів серійно проведених тестів необхідно провести ретельну клінічну оцінку.

Згідно з рекомендацією ГРН, тестування на ЛТБІ не повинно бути обов'язковою умовою для початку профілактичного лікування з приводу ТБ в групі ЛЖВ та дітей до 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, перш за все в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ, оскільки в цьому випадку користь лікування явно переважає ризик. Серед ВІЛ-негативних немовлят і дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, а також ЛЖВ з негативними результатами тестування на ЛТБІ, необхідно провести оцінку індивідуального ризику зараження ТБ і додаткової користі, яку може принести профілактичне лікування (окремо по кожному конкретному випадку).

***Міркування щодо практичної реалізації***

ГРН зазначила, що вибір методу тестування на ЛТБІ може залежати від наявності та економічної доступності тестів. До інших визначальних факторів відносяться структура системи охорони здоров'я, можливості практичного впровадження і вимоги, що стосуються інфраструктури.

Мабуть, ефективність додаткових витрат щодо IGRA і ТШП обумовлена в основному діагностичною точністю цих методів. Вакцинація бацилою Кальметта-Герена (БЦЖ) відіграє вирішальну роль у зниженні специфічності ТШП і схиляє чашу терезів на користь стратегії з використанням лише методу IGRA. Проте, ГРН зазначила, що вплив вакцинації БЦЖ на специфічність ТШП залежить від типу штаму вакцини, віку проведення вакцинації та кількості введених доз. У разі введення вакцини БЦЖ при народженні, як це прийнято в більшості регіонів світу, цей вплив проявляється по-різному і в цілому носить обмежений характер (44). Тому, ГРН погодилася з тим, що наявність в анамнезі вакцинації БЦЖ має незначний вплив на інтерпретацію результатів ТШП, проведеної на більш пізніх етапах життя, та, отже, не повинно бути визначальним фактором при виборі тесту.

IGRA є дорожчим і технічно більш складним аналізом, у порівнянні з ТШП. В ході прийняття рішення, щодо того, який метод тестування обрати, слід враховувати і практичні труднощі. Наприклад, для проведення тесту IGRA береться венозна кров, що може представляти певні складнощі, перш за все для маленьких дітей, а також, повинна бути наявною відповідна лабораторна інфраструктура, технічно підготовлений персонал і дороге устаткування; з іншого боку, для отримання результату досить одного відвідування медичного закладу (хоча пацієнтам може знадобитися прийти повторно, щоб дізнатися про результати). ТШП відрізняється більш низькою вартістю і може бути виконаною у польових умовах, проте для зберігання тест-системи необхідно забезпечити холодовий ланцюг, пацієнтам потрібно два рази відвідати медичний заклад, а персонал, який проводить пробу, повинен володіти навичками виконання внутрішньошкірних ін'єкцій, а також зчитування та інтерпретації результатів тесту.

# Варіанти лікування латентної туберкульозної інфекції

|  |
| --- |
| * Для лікування ЛТБІ у дорослих і дітей в країнах з високим і низьким рівнем захворюваності на ТБ рекомендується проводити монотерапію ізоніазидом протягом 6 місяців. (*Сильна рекомендація, висока якість доказових даних. Існуюча рекомендація)* * Для профілактичного лікування дітей і підлітків віком до 15 років в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ в якості альтернативи 6-місячному курсу монотерапії ізоніазидом слід використовувати комбіновану схему терапії рифампіцином і ізоніазидом зі щоденним прийомом препаратів протягом 3 місяців. *(Сильна рекомендація, низька якість доказових даних.* ***Нова рекомендація****)* * Для профілактичного лікування дорослих і дітей в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ в якості альтернативи 6-місячному курсу монотерапії ізоніазидом можна призначати комбіновану схему терапії рифапентином і ізоніазидом з щотижневим прийомом препаратів протягом 3 місяців. (*Умовна рекомендація, середня якість доказових даних.* ***Нова рекомендація****)* * Для лікування ЛТБІ в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ в якості альтернативи 6-місячному курсу монотерапії ізоніазидом рекомендується використовувати такі схеми терапії: 9 місяців лікування ізоніазидом або 3 місяці прийому комбінованої схеми терапії рифапентином і ізоніазидом з щотижневим прийомом препаратів, або 3-4 місяці комбінованого лікування ізоніазидом і рифампіцином, або 3-4 місяці лікування лише рифампіцином. (*Сильна рекомендація, середня і висока якість доказових даних. Існуюча рекомендація)*   ***Примітка***: Схеми лікування, що містять рифампіцин або рифапентин, слід з обережністю призначати ВІЛ-інфікованим особам, які проходять антиретровірусну терапію, внаслідок можливої взаємодії між лікарськими засобами.   * За умов високого рівню захворюваності та передачі ТБ дорослі і підлітки, які живуть з ВІЛ, з позитивними або невідомими результатами ТШП і, цілком ймовірно, в яких відсутня активна форма ТБ, повинні пройти щонайменше 36-місячний курс ПТІ, незалежно від того, отримують вони АРТ чи ні. ПТІ також призначається незалежно від ступеню імуносупресії, наявності вагітності або проходження курсу протитуберкульозної терапії в анамнезі. (*Умовна рекомендація, низька якість доказових даних. Існуюча рекомендація).*   ***Примітка***: Людям, які живуть з ВІЛ, за умов високого рівня захворюваності та передачі ТБ, незалежно від результатів їх ТШП, корисніше отримувати ПТІ протягом 36 місяців та більше, ніж протягом 6 місяців. Тривала ПТІ забезпечує більш виражений захисний ефект для осіб з позитивними результатами ТШП та значну додаткову користь для осіб, які отримують АРТ. Слід завжди проводити ТШП, коли це можливо, однак ця проба не є обов’язковою попередньою умовою для початку ПТІ. 36-місячний курс ПТІ не слід призначати особам з негативними результатами ТШП. Регіони з високим рівнем захворюваності та передачі ТБ визначаються національними органами влади, з урахуванням місцевої епідеміологічної ситуації та рівня передачі ТБ та ВІЛ.  Дані існуючі рекомендації містяться у: «Керівництво по веденню пацієнтів з латентною туберкульозною інфекцією». Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2015 р. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/5/9789244548905_rus.pdf?Ua=1&uа=1>).  «Керівні принципи для інтенсивного виявлення туберкульозу та профілактичної терапії ізоніазидом у людей, які живуть з ВІЛ, за умов браку ресурсів». Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2011 рік (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/3/9789244500705_rus.pdf>).  «Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd edition» [Керівництво з веденню випадків туберкульозу у дітей, призначене для національних програм з боротьби з туберкульозом. Друге видання]. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf>).  «Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource- constrained and high TB and HIV-prevalence settings діє до: 2015 update" [Рекомендації з проведення 36-місячного курсу профілактичної терапії ізоніазидом у дітей і підлітків, які живуть з ВІЛ, за умов обмежених ресурсів і високої поширеності ТБ і ВІЛ-інфекції: оновлення 2015 р]. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf>). |

#### Резюме доказових даних

#### 

* 1. ***Монотерапія ізоніазидом зі щоденним прийомом препарату***

***6-місячній курс монотерапії ізоніазидом***

Стандартна схема лікування дітей та дорослих, які проживають в країнах з високим або низьким рівнем захворюваності на ТБ, полягає в проведенні 6-місячного курсу монотерапії ізоніазидом зі щоденним прийомом препарату. Ефективність хіміопрофілактики ізоніазидом була продемонстрована в ряді систематичних оглядів. Систематичний огляд РКД за участі ЛЖВ (17), показав, що монотерапія ізоніазидом знижує загальний ризик захворювання на ТБ на 33% (ВЕ 0,67; 95% ДІ: 0,51-0,87), а в групі осіб з позитивними результатами ТШП профілактична ефективність цієї схеми терапії досягає 64% (ВЕ 0,36; 95% ДІ: 0,22-0,61). Більш того, ефективність 6-місячного і 12-місячного курсів монотерапії ізоніазидом зі щоденним прийомом препарату суттєво не відрізняється (ВЕ 0,58; 95% ДІ: 0,3-1,12) (17). У нещодавньому систематичному огляді РКД також було продемонстровано, що застосування 6-місячної схеми терапії призводить до значно більш вираженого зниження захворюваності на ТБ у порівнянні з плацебо (співвідношення шансів 0,65; 95% ДІ: 0,50-0,83) (45).

***9-місячній курс монотерапії ізоніазидом***

Не було виявлено жодного контрольованого клінічного дослідження порівняльної ефективності курсів монотерапії ізоніазидом протягом 6 і 9 місяців. Проте, повторний аналіз і моделювання досліджень застосування ізоніазиду, виконаних Службою громадського здоров'я США в 1950-х і 1960-х роках, показали, що позитивний ефект терапії ізоніазидом зростає по мірі збільшення тривалості терапії до 9-10 місяців, а потім стабілізується (46)

***36-місячній курс монотерапії ізоніазидом***

Систематичний огляд і мета-аналіз трьох РКД, виконаних за участі ЛЖВ, в умовах високого рівня поширеності та передачі ТБ, показали, що проведення безперервної ПТІ може забезпечити додаткове зниження ризику розвитку активної форми ТБ на 38%, у порівнянні з 6-місячним курсом терапії ізоніазидом (47). Цей ефект був більш виражений у осіб з позитивними результатами ТШП (зниження ризику розвитку активного ТБ на 49% і зниження смертності на 50%). У осіб з негативними результатами ТШП не було отримано статистично значущих результатів, хоча точкова оцінка вказувала на зниження захворюваності на ТБ на 27%.

* 1. **3–4-місячний курс комбінованої терапії рифампіцином та ізоніазидом зі щоденним прийомом препаратів**

Систематичний огляд практик (48) їх оновлення у 2017 році (45) показали, що 3-4-місячні курси комбінованої терапії рифампіцином і ізоніазидом (зі щоденним прийомом препаратів) і 6-місячний курс терапії ізоніазидом можна порівняти за ефективністю та безпекою. Тому, попередня ГРН дійшла висновку, що щоденний прийом рифампіцину у поєднанні з ізоніазидом можна використовувати як альтернативу терапії ізоніазидом в умовах з низьким рівнем захворюваності на ТБ (9, 10). Авторами даних настанов був проведений новий порівняльний аналіз ефективності 3-місячного курсу комбінованої терапії рифампіцином і ізоніазидом (зі щоденним прийомом препаратів) і 6-9-місячного курсу терапії ізоніазидом при їх застосуванні у дітей. Таблиці прийняття рішень на основі оцінки доказів і таблиці GRADE представлені в **Додатках 1 і 2**. В ході огляду було виявлено одне РКД і два спостережні дослідження (49-51). Автори РКД (50) повідомили, що в ході дослідження не було зареєстровано жодних клінічних ознак захворювання в жодній з досліджуваних груп, у зв'язку з чим, в якості непрямого показника клінічних проявів ТБ, вони використовували ївиявлені відхилення від норми на рентгенограмі органів грудної клітини, що дозволяють припустити активну форму ТБ. Згідно з результатами дослідження, зміни на рентгенограмі рідше спостерігалися у пацієнтів, які щодня приймали рифампіцин з ізоніазидом, ніж у тих, хто приймав ізоніазид протягом 9 місяців (ВЕ 0,49; 95% ДІ: 0,32-0,76). Автори також повідомили про зниження ризику розвитку несприятливих подій (ВЕ 0,33; 95% ДІ: 0,20-0,56) і підвищенні рівня дотримання режиму запропонованого лікування (ВЕ 1,07; 95% ДІ: 1,01-1, 14) в групі дітей, які отримували рифампіцин у поєднанні з ізоніазидом (зі щоденним прийомом препаратів). У двох спостережних дослідженнях були отримані подібні результати (49, 51).

## ***3–4-місячний курс монотерапії рифампіцином зі щоденним прийомом препарату***

Результати попереднього систематичного огляду, проведеного в ході підготовки настанов з ЛТБІ 2015 року (48), яке було оновлене у 2017 році (45), свідчать про порівняну ефективність 3-4-місячного курсу терапії рифампіцином (зі щоденним прийомом препарату) та 6-місячного курсу терапії ізоніазидом (співвідношення шансів 0,78; 95% ДІ: 0,41-1,46). Огляд також показав, що щоденний прийом рифампіцину протягом 3-4 місяців рідше викликає розвиток гепатотоксичності, ніж монотерапія ізоніазидом (співвідношення шансів 0,03; 95% ДІ: 0,00-0,48).

## ***3-місячний курс комбінованої терапії рифапентином та ізоніазидом з щотижневим прийомом препаратів***

Для порівняльного аналізу ефективності 3-місячного курсу комбінованої терапії рифапентином і ізоніазидом (з щотижневим прийомом препаратів) і курсу монотерапії ізоніазидом був виконаний новий систематичний огляд. При розгляді чотирьох РКД, включених в цей огляд (52-55), були проаналізовані три підгрупи: дорослі, які живуть з ВІЛ, дорослі без ВІЛ-інфекції та діти і підлітки, яких неможливо було стратифікувати за ВІЛ-статусом через відсутність відповідних досліджень. Таблиці прийняття рішень на основі оцінки доказів і таблиці GRADE представлені в **Додатках 1 і 2**.

У двох РКД брали участь дорослі ЛЖВ з Південної Африки, Перу і ряду інших країн з низьким рівнем захворюваності. Різниця в рівнях захворюваності на активні форми ТБ між групами, які отримували 3-місячний курс комбінованої терапії рифапентином і ізоніазидом (щотижня) і 6-9-місячний курс монотерапії ізоніазидом, виявилася статистично незначущою (ВЕ 0,73; 95% ДІ 0,23- 2, 30). Більш того, 3-місячний курс комбінованої терапії рифапентином і ізоніазидом (з щотижневим прийомом препаратів) супроводжувався значним зниженням ризику гепатотоксичності як у групі дорослих ЛЖВ (ВЕ 0,26; 95% ДІ: 0,12-0,55), так і в групі ВІЛ-негативних пацієнтів (ВЕ 0,16; 95% ДІ: 0,10-0,27). Щотижневий режим прийому препаратів також корелював з підвищенням частоти проходження повного курсу лікування в усіх підгрупах (дорослі ДЖВ: ВЕ 1,25; 95% ДІ: 1,01-1,55; ВІЛ-негативні дорослі: ВЕ 1,19; 95 % ДІ: 1,16-1,22, діти і підлітки: ВЕ 1,09; 95% ДІ: 1,03-1,15). В одному РКД порівнювали 3-місячний курс комбінованої терапії рифапентином і ізоніазидом (з щотижневим прийомом препаратів) і монотерапію ізоніазидом (зі щоденним прийомом препарату) у дорослих ЛЖВ (52). При аналізі даних, в залежності від призначеної інтервенції, не було виявлено жодної статистично значущої різниці щодо захворюваності на ТБ між обома режимами терапії; тим не менш, аналіз даних, в залежності від отриманої інтервенції, показав, що частота розвитку туберкульозної інфекції і рівень смертності були нижчими на фоні терапії ізоніазидом (зі щоденним прийомом препарату). В усіх дослідженнях пацієнти отримували 3-місячний курс комбінованої терапії рифапентином і ізоніазидом (з щотижневим прийомом препаратів) під безпосереднім наглядом лікаря.

У дослідженні застосування 3-місячного курсу комбінованої терапії рифапентином і ізоніазидом (з щотижневим прийомом препаратів) у вагітних (за участі 112 жінок) частота виникнення самовільного переривання вагітності і вроджених аномалій плоду була такою самою, як і серед загального населення США (56).

**Таблиця 2. Рекомендовані дози лікарських засобів, що застосовуються для лікування ЛТБІ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Схема терапії** | **Доза (кількість препарату) на 1 кг маси тіла** | **Максимальна доза** |
| Монотерапія ізоніазидом, щоденно протягом 6 або 9 місяців | Дорослі, 5 мг  Діти, 10 мг (7–15 мг) | 300 мг |
| Монотерапія рифампіцином, щоденно протягом 3–4 місяців | Дорослі, 10 мг  Діти, 15 мг (10–20 мг) | 600 мг |
| Комбінована терапія ізоніазидом та рифампіцином, щоденно протягом 3–4 місяців | Ізоніазид: Дорослі, 5 мг  Діти, 10 мг (7–15 мг) Рифампіцин:  Дорослі, 10 мг  Діти, 15 мг (10–20 мг) | Ізоніазид, 300 мг  Рифампіцин, 600 мг |
| Комбінована терапія рифапентином та ізоніазидом, щотижня протягом 3 місяців (12 доз) | Пацієнти старше 12 років: ізоніазид 15 мг Пацієнти віком від 2 до 11 років: ізоніазид 25 мг  Рифапентин:  10,0–14,0 кг = 300 мг  14,1–25,0 кг = 450 мг  25,1–32,0 кг = 600 мг  32,1–50,0 кг = 750 мг  > 50 кг = 900 мг | Ізоніазид, 900 мг  Рифапентин, 900 мг |

***Обґрунтування рекомендації***

При виборі варіантів лікування керівники програм і практичні лікарі повинні враховувати характеристики пацієнтів, яких необхідно пролікувати, щоб забезпечити завершення ними курсу розпочатої терапії. ГРН погодилася з тим, що користь всіх розглянутих варіантів лікування переважає потенційну шкоду. Члени ГРН також відзначили, що пацієнти можуть лікуватися самостійно при використанні будь-якого з цих варіантів. Згідно з даними одного РКД, 3-місячний курс комбінованої терапії рифапентином і ізоніазидом з щотижневим самостійним прийомом препаратів пацієнтами не поступається за своїми показниками ДОТ-лікуванню (57); однак нові дані про результати самостійного лікування при використанні цього варіанту терапії практично відсутні. ГРН зазначила, що вимога проходження ДОТ-лікування може серйозно ускладнити практичне впровадження лікувально-профілактичних заходів. Експерти ГРН також відзначили, що пацієнти, які проходять лікування, практичні лікарі, які проводять лікування, і керівники програм віддають перевагу більш коротким схемам лікування, порівняно з більш тривалими.

Незважаючи на відсутність прямих порівняльних досліджень, ГРН вирішила, що, спираючись на досвід існуючої клінічної практики, можна вважати 9-місячний курс лікування ізоніазидом варіантом лікування, рівнозначним 6-місячному курсу ізоніазиду, в країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ і розвиненою інфраструктурою системи охорони здоров'я. Проте, слід зазначити, що 6-місячний курс монотерапії ізоніазидом є кращим за 9-місячний, з точки зору здійсненності, потреби в ресурсах та прийнятності для пацієнтів.

Рекомендація, відповідно до якої ЛЖВ призначають курс монотерапії ізоніазидом зі щоденним прийомом препарату тривалістю не менше 36 місяців, носить умовний характер, оскільки доцільність застосування курсу ПТІ (зі щоденним прийомом препарату) залежить від епідеміологічної ситуації щодо ТБ і інтенсивності передачі ТБ, інфраструктури системи охорони здоров'я і пріоритетів програм.

ГРН прийшла до одностайної згоди, що користь проведення 3-місячного курсу комбінованої терапії рифампіцином і ізоніазидом зі щоденним прийомом препаратів в групі немовлят і дітей віком до 15 років переважає можливу шкоду, враховуючи хороший профіль безпеки цієї схеми терапії, більш часте проходження повного курсу лікування пацієнтами, у порівнянні з монотерапією ізоніазидом, а також наявність лікарських форм у вигляді комбінованих препаратів з фіксованими дозами, зручних для застосування у дітей. Тому ГРН вважає цю рекомендацію сильною, не дивлячись на низьку якість наявних доказів.

***Міркування щодо практичної реалізації***

***Стійкість до протитуберкульозних препаратів та нагляд***

Наявні дані свідчать про відсутність значущого зв'язку між розвитком бактеріальної стійкості до протитуберкульозних препаратів і прийомом ізоніазиду і рифампіцину з метою лікування ЛТБІ (58, 59). Проте, перед початком профілактичного лікування з приводу ТБ необхідно виключити активну форму ТБ (див. Розділ 3), а потім здійснювати регулярне контрольне спостереження за пацієнтами, які отримують цю терапію, щоб забезпечити раннє виявлення людей, у яких розвинулася активна форма ТБ. У країнах, які впроваджують програмне ведення випадків ЛТБІ, необхідно створити національні системи контролю щодо розвитку стійкості до протитуберкульозних препаратів.

***Взаємодія з препаратами АРТ***

Схеми лікування, що містять рифампіцин або рифапентин, слід з обережністю призначати ЛЖВ, які отримують АРТ, через можливу взаємодію між лікарськими засобами. Ці режими терапії можна призначати пацієнтам, які отримують інгібітори протеази або невірапін. ГРН зазначила, що, з урахуванням наявних даних досліджень фармакокінетики, пацієнтам, які отримують схему антиретровірусної терапії на основі ефавірензу, можна призначати 3-місячний курс комбінованої терапії рифапентином і ізоніазидом з щотижневим прийомом препаратів без корекції дозування (60). В іншому дослідженні була підтверджена безпека і переносимість призначення рифапентину одночасно з ралтегравіром (61). Не слід призначати схеми терапії, що містять рифапентин, пацієнтам, які отримують долутегравір, поки не з'являться нові дані щодо їх взаємодії. ГРН вказала на нагальну потребу провести дослідження фармакокінетики одночасного застосування 3-місячного курсу комбінованої терапії рифапентином з ізоніазидом (з щотижневим прийомом препаратів) і інших лікарських засобів, перш за все АРТ.

***Моніторинг несприятливих подій***

Оскільки у пацієнтів, що перебувають на лікуванні ЛТБІ, немає активної форми захворювання, необхідно звести до мінімуму ризик розвитку несприятливих подій на фоні лікування. Небажані реакції на лікарські засоби можуть з'являтися при лікуванні ізоніазидом (безсимптомне підвищення концентрації печінкових ферментів у сироватці крові, периферійна нейропатія та гепатотоксичність), а також при лікуванні рифампіцином і рифапентином (шкірні реакції, реакції гіперчутливості, шлунково-кишкові розлади і гепатотоксичність). Незважаючи на те, що більшість з цих реакцій є незначними і зустрічаються нечасто, особливу увагу слід приділяти профілактиці гепатотоксичності, що обумовлюється дією лікарських засобів.

Необхідно регулярно контролювати стан пацієнтів, що проходять лікування ЛТБІ, в ході щомісячних візитів лікаря, який повинен пояснити пацієнту, як протікає захворювання та обґрунтувати необхідність лікування, а також підкреслити, наскільки важливо довести курс лікування до кінця. Пацієнтам, які проходять лікування, слід пояснити, що їм необхідно звернутися до свого лікаря при появі наступних симптомів: відсутність апетиту, нудота, блювання, відчуття дискомфорту в області шлунку, постійна втома або слабкість, потемніння кольору сечі, світлий стілець або жовтяниця. Якщо при виникненні таких симптомів звернутися до медичного закладу немає можливості, то прийом препарату слід негайно припинити.

Відсутні переконливі дані на користь проведення функціональних проб печінки перед початком лікування (62). Проте настійно рекомендується проводити ці проби по мірі можливості для обстеження осіб з наступними факторами ризику: наявність захворювання печінки в анамнезі; регулярне споживання алкоголю; хронічне захворювання печінки; ВІЛ-інфекція; вік старше 35 років; вагітність або післяпологовий період (протягом 3 місяців після пологів). При виявленні патологічних результатів функціональних проб печінки на вихідному рівні, необхідно провести ретельну клінічну оцінку стану пацієнтів, щоб підтвердити, що у даного пацієнта користь проведення профілактичного лікування з приводу ТБ переважає пов'язані з цим лікуванням ризики. Такі пацієнти повинні регулярно проходити тестування під час наступних візитів до медичних установ. Крім того, необхідно проводити відповідні лабораторні дослідження у всіх пацієнтів, в яких на фоні лікування з'являється будь-яка симптоматика (наприклад, при розвитку симптомів гепатотоксичності слід виконати функціональні проби печінки).

При підвищеному ризику розвитку периферійної нейропатії, який спостерігається у пацієнтів з порушенням харчування, хронічною алкогольною залежністю, ВІЛ-інфекцією, нирковою недостатністю, цукровим діабетом, а також у вагітних і годуючих жінок, необхідно на час проходження курсу терапії на основі ізоніазиду додатково призначити вітамін B6.

***Формування прихильності пацієнта до лікування та його подальше утримання на лікуванні (проходження повного курсу профілактичного лікування)***

Прихильність пацієнта до лікування і проходження повного курсу лікування є важливими факторами забезпечення клінічної користі для пацієнтів і успішної реалізації програм. Оскільки дані, отримані в результаті систематичного огляду, проведеного в ході підготовки настанов ВООЗ з ЛТБІ 2015 року (9, 10), і присвяченого вивченню інтервенцій, спрямованих на забезпечення дотримання режиму запропонованого лікування і проходження повного курсу лікування, носили невизначений характер, докази щодо цього питання є неоднозначними. ГРН зазначила, що для досягнення цих завдань, при розробці інтервенцій, необхідно враховувати особливі потреби груп ризику і місцеві умови. У настановах ВООЗ з лікування чутливих до лікарських засобів форм активної форми ТБ запропонований цілий ряд конструктивних заходів для забезпечення прихильності до лікування (63), які можна використовувати при проведенні лікування ЛТБІ. Слід по мірі можливості застосовувати комбіновані препарати з фіксованими дозами, наприклад такі, як ко-тримоксазол з ізоніазидом або ізоніазид з рифампіцином, щоб зменшити кількість прийнятих пацієнтами таблеток. Побоювання з приводу дотримання режиму запропонованого лікування не повинні заважати проведенню профілактичного лікування.

# 6. Профілактичне лікування осіб, які контактували з хворими на мультирезистентний туберкульоз

|  |
| --- |
| Профілактичне лікування може бути призначеним окремим особам з груп високого ризику, які контактували з хворими на МР-ТБ на побутовому рівні, виходячи з індивідуальної оцінки ризику і наявності вагомого клінічного обґрунтування. (Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних. Нова рекомендація)*Примітки*:Схеми профілактичного лікування необхідно підбирати на індивідуальній основі - після ретельної оцінки таких факторів, як інтенсивність контакту з хворим на ТБ, ступінь впевненості у виявленні вихідного хворого, який є джерелом інфекції, достовірність інформації про тип резистентності до лікарських засобів штамів, що виділяються від вихідного хворого, і ризик потенційних несприятливих подій.Профілактичне лікування слід призначати лише тим особам, які контактували з хворими на ТБ на побутовому рівні, та відноситься до груп високого ризику (наприклад таким, як діти, пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, та ЛЖВ).Вибір лікарського засобу повинен проводитися відповідно до профілю чутливості штамів, виділених у вихідного хворого (джерела інфекції), до лікарських засобів.Інфікування збудником ТБ має бути підтверджене за допомогою тестів на ЛТБІ.Дотримання цієї рекомендації не повинно перешкоджати проведенню плацебо-контрольованих клінічних досліджень за участі осіб, які контактували з хворими на МР-ТБ, попри пов'язані з цим етичні міркування. Результати подібних клінічних досліджень мають вирішальне значення для оновлення цієї рекомендації.Необхідно забезпечити ретельне клінічне спостереження та строгий контроль розвитку активної форми ТБ серед осіб, які контактували з хворими на МР-ТБ, протягом як мінімум двох років, незалежно від призначення профілактичного лікування. |

#### Резюме доказових даних

Був оновлений систематичний огляд, присвячений оцінці ефективності профілактичного лікування осіб, які контактували з хворими на МР-ТБ, що спочатку був виконаний в ході підготовки настанов ВООЗ з ЛТБІ 2015 року (9, 10). В оновлений огляд увійшло десять досліджень (шість нових і чотири з попереднього огляду), на підставі яких можна було порівняти результати осіб, які отримали профілактичне лікування з приводу МР-ТБ, і тих, кому лікування не призначалося. У зв'язку з «клінічною неоднорідністю» досліджень (тобто відмінностями між дослідженнями за основними характеристиками учасників, інтервенції або за параметрами оцінки результату), провести мета-аналіз було неможливим. Деякі з цих десяти досліджень були виключені з аналізу з ряду причин: в одному дослідженні для профілактики ТБ використовували лише монотерапію ізоніазидом, а в інших п'яти - курс профілактичного лікування завершили менш 20 учасників. Тому, якість доказів було засновано на даних лише чотирьох досліджень. Таблиці прийняття рішень на основі оцінки доказів і таблиці GRADE представлені в **Додатках 1 і 2**.

В одному дослідженні не було зареєстровано жодного випадку захворювання на ТБ ані в групі, що одержувала лікування, ані в групі контролю (64), в той час як в іншому дослідженні було виявлено один випадок розвитку активної форми ТБ, викликаної чутливим до лікарських засобів штамом, що відрізнявся від штаму, виділеного у вихідного хворого (65). У двох інших дослідженнях (66, 67) оцінювали ефективність профілактичного лікування. В одному когортному дослідженні, що включало 119 учасників, 104 контактних з МР-ТБ осіб з підтвердженою ЛТБІ приступили до профілактичного лікування ТБ на основі препаратів з групи фторхінолонів, яке завершили 93 (89%) учасники, при цьому у жодного з них не розвинулася активна форма ТБ, в той час як у 3 з 15 (20%) контактних осіб, які відмовилися від проходження профілактичного лікування, розвинувся МР-ТБ (співвідношення шансів - 0,02; ДІ 95%: 0,00-0,39) (66). В іншому дослідженні підтверджений або ймовірний випадок ТБ розвинувся у 2 з 41 (4,9%) дитини, які проходили індивідуально підібране профілактичне лікування, і у 13 з 64 (20,3%) дітей, які не отримали належного профілактичного лікування (співвідношення шансів - 0, 2; ДІ 95%: 0,04-0,94) (67).

В цих дослідженнях в основному використовувалися препарати з групи фторхінолонів (наприклад, моксифлоксацин, левофлоксацин) у вигляді монотерапії або у поєднанні з іншими лікарськими засобами (такими як етамбутол, етіонамід). У жодному з досліджень не проводилася порівняльна оцінка ризику розвитку несприятливих подій в групах лікування і контролю, хоча в одному дослідженні повідомлялося про відсутність серйозних несприятливих подій на фоні профілактичного лікування препаратами з групи фторхінолонів (66). Медіана частки учасників дослідження, які припинили лікування у зв'язку з розвитком несприятливих подій, в усіх дослідженнях складала 5,1% (межквартільний діапазон - 1,9-30,2%).

#### Обґрунтування рекомендації

В цілому експерти ГРН розсудили, що потенційна користь цілеспрямованого профілактичного лікування осіб, які контактували з хворими на МР-ТБ, що призначається на основі індивідуальної оцінки ризику, переважає шкоду, але визнали існуючу невизначеність щодо ефективності даної інтервенції, що пов'язана з відсутністю РКД з даного питання. Вони також відзначили, що призначення профілактичного лікування контактним щодо МР-ТБ особам буде прийнятним варіантом, перш за все для пацієнтів і працівників охорони здоров'я. ГРН підкреслила, що профілактичне лікування слід призначати лише окремим особам після ретельної оцінки ризику, зокрема таких факторів, як інтенсивність контакту з хворим на ТБ, ступінь впевненості у виявленні вихідного хворого, який є джерелом інфекції, достовірність інформації про тип лікарської резистентності штамів у індексного пацієнта і ризик можливих несприятливих подій. Профілактичне лікування слід призначати лише тим особам, які контактували з хворими на МР-ТБ на побутовому рівні, з груп високого ризику (наприклад таким, як діти, пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, та ЛЖВ). Перш ніж починати підбирати індивідуальну схему лікування, необхідно підтвердити наявність інфекції за допомогою тестування на ЛТБІ.

***Міркування щодо практичної реалізації***

***Ретельний моніторинг і дотримання режиму призначеного лікування***

Вкрай важливо проводити ретельний моніторинг несприятливих подій і контроль за дотриманням режиму призначеного лікування. Характер несприятливих подій залежить від виду використовуваних лікарських засобів. Найбільш часті побічні ефекти, пов'язані з прийомом кожного з препаратів, перераховані в додатковому довіднику, що додається до настанов ВООЗ з програмного ведення випадків стійкого до лікарських засобів туберкульозу (68). Моніторинг несприятливих подій слід проводити відповідно до рамкової програми ВООЗ з моніторингу та контролю безпеки лікарських засобів, що застосовуються для лікування активної форми ТБ (69). ГРН ще раз підкреслила необхідність забезпечення ретельного клінічного спостереження та суворого контролю розвитку активної форми ТБ серед осіб, які контактували з хворими на МР-ТБ, протягом як мінімум двох років після їх виявлення, відповідно до принципів належної клінічної практики і національними настановам, незалежно від призначення профілактичного лікування. Крім того, при призначенні профілактичного лікування необхідно враховувати можливість лікарської взаємодій протитуберкульозних препаратів з антиретровірусними препаратами, імунодепресантами та іншими лікарськими засобами.

***Інформована згода***

Оскільки ця рекомендація заснована на доказах дуже низької якості, необхідно детально роз'яснити пацієнтам користь і шкоду профілактичного лікування і отримати у них інформовану згоду. Необхідність отримати інформовану згоду від пацієнта, переважно в письмовій формі, пов'язана з невизначеністю співвідношення користі і шкоди пропонованої інтервенції, при цьому слід враховувати місцеві умови і практичні підходи, що застосовуються в аналогічних ситуаціях.

***Вибір схеми терапії***

Визначення схеми профілактичного лікування, що призначається особам, які контактували з хворими на МР-ТБ, має ґрунтуватися на достовірної інформації про профілі стійкості штамів, виділених від вихідного хворого (джерела інфекції), до лікарських засобів. Найважливішим компонентом профілактичного лікування контактних щодо МР-ТБ осіб вважаються препарати з групи фторхінолонів останнього покоління (наприклад, левофлоксацин та моксифлоксацин), за винятком випадків, коли штами вихідного хворого стійкі до них. Попри певні побоювання з приводу застосування фторхінолонів у дітей, що пов'язані з тим, що в дослідженнях на тваринах була показана їх здатність гальмувати розвиток хрящової тканини (70), подальші дослідження у людей не підтвердили розвиток такого впливу при прийомі даної групи препаратів (68, 71, 72). З огляду на обмеженість даних про тривалість лікування, його терміни слід визначати на основі клінічної оцінки. У дослідженнях, проведених до теперішнього часу, використовували схеми терапії тривалістю 6, 9 і 12 місяців.

***Ресурси і можливості практичної реалізації***

Для здійснення програмного підходу, необхідна наявність всіх необхідних ресурсів, зокрема таких як можливості для проведення тестування на чутливість до лікарських засобів, що відповідає стандартам якості, необхідні лікарські засоби і діюча система ретельного моніторингу несприятливих подій і побічних реакцій. Необхідно ретельно оцінити доцільність призначення профілактичного лікування з урахуванням наявності ресурсів, а також досвіду застосування і стану справ щодо профілактичного лікування чутливого до лікарських засобів ТБ.

**Таблиця 3. Рекомендовані ВООЗ показники, що застосовуються для моніторингу та оцінки діяльності у рамках програмного ведення випадків**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **ПОКАЗНИК** | **ЧИСЕЛЬНИК** | **ЗНАМЕННИК** | **ПРИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКА** |
| **ОСНОВНІ ГЛОБАЛЬНІ ТА НАЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ** | | | | |
| **1** | Частка дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні (відповідно до визначень національних керівних принципів), які пройшли повне обстеження на ТБ | Загальна кількість дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні, та які пройшли повне обстеження на ТБ (відповідно до національних керівних принципів) протягом звітного періоду | Загальна кількість дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні (відповідно до національних керівних принципів) протягом звітного періоду | Вимірює можливості програм щодо забезпечення ефективного розслідування контактів - основний компонент заходів з діагностики та профілактики ТБ серед дітей віком до 5 років |
| **2** | Частка дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні (відповідно до національних керівних принципів), та які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ та розпочали лікування | Загальна кількість дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні та розпочали профілактичне лікування з приводу ТБ протягом звітного періоду | Загальна кількість дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні та які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ протягом звітного періоду | Вимірює можливості програм розпочати лікування дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні та які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ |
| **3** | Частка людей, що живуть з ВІЛ, вперше зареєстрованих у системі з надання допомоги у зв'язку з ВІЛ, які підлягають профілактичному лікуванню ТБ та розпочали таке лікування | Загальна кількість людей, що живуть з ВІЛ, які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ та розпочали таке лікування протягом звітного періоду | Загальна кількість людей, що живуть з ВІЛ, які були вперше зареєстровані у системі з надання допомоги у зв'язку з ВІЛ, та які підлягають профілактичному лікуванню ТБ протягом звітного періоду | Вимірює можливості програм щодо впровадження лікування усіх осіб, зареєстрованих у системі з надання допомоги в зв'язку з ВІЛ, та які підлягають профілактичному лікуванню ТБ |
| **ОСНОВНІ НАЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ** | | | | |
| **4** | Частка представників груп підвищеного ризику (згідно з визначенням національних керівних принципів), які підлягають тестуванню на  ТБ та пройшли таке тестування | Загальна кількість представників груп підвищеного ризику, які пройшли тестування на ТБ протягом звітного періоду | Загальна кількість представників груп підвищеного ризику, які підлягають тестуванню на ТБ протягом звітного періоду | Вимірює показник охоплення послугами тестування педставників груп підвищеного ризику, які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ |
| **5** | Частка представників груп підвищеного ризику (згідно з визначенням національних керівних принципів) з позитивними результатами тестів на , які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ та розпочали таке лікування | Загальна кількість представників груп підвищеного ризику, які розпочали профілактичне лікування з приводу ТБ протягом звітного періоду | Загальна кількість представників груп підвищеного ризику з позитивними результатами тестів на , які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ протягом звітного періоду | Вимірює можливості програм розпочати лікування усіх представників груп підвищеного ризику, які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ |
| **6** | Частка представників груп підвищеного ризику (згідно з визначенням національних керівних принципів) з позитивними результатами тестів на , які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ, розпочали профілактичне лікування з приводу ТБ та завершили повний курс лікування | Кількість представників груп підвищеного ризику, які завершили повний курс профілактичного лікування з приводу ТБ протягом звітного періоду | Загальна кількість представників груп підвищеного ризику з позитивними результатами тестів на , які розпочали профілактичне лікування з приводу ТБ протягом звітного періоду | Вимірює можливості програм щодо реалізації заходів з тим, щоб усі представники груп підвищеного ризику пройшли повний курс лікування |

39

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **7** | Частка людей, що живуть з ВІЛ, які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ та завершили повний курс такого лікування | Кількість людей, що живуть з ВІЛ, які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ та завершили повний курс такого лікування протягом звітного періоду | Загальна кількість людей, що живуть з ВІЛ, які підлягають профілактичному лікуванню з приводу ТБ та розпочали таке лікування протягом звітного періоду | Вимірює можливості програм щодо реалізації заходів з тим, щоб люди, які живуть з ВІЛ, пройшли повний курс лікування |
| **8** | Частка дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні (відповідно до визначень національних керівних приницпів) та завершили повний курс профілактичного лікування з приводу ТБ | Кількість дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні (відповідно до визначень національних керівних принципів) та завершили повний курс профілактичного лікування з приводу ТБ протягом звітного періоду | Загальна кількість дітей віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні (відповідно до визначень національних керівних принципів) та розпочали курс профілактичного лікування з приводу ТБ протягом звітного періоду | Вимірює можливості програм щодо реалізації заходів з тим, щоб діти віком до 5 років, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні, пройшли повний курс лікування |
| **ОПЦІЙНИЙ ІНДИКАТОР** | | | | |
| **9** | Інтенсивний показник захворюваності на ТБ у групах підвищеного ризику (за визначенням національних керівних принципів) | Загальна кількість нових зареєстрованих випадків ТБ у групах підвищеного ризику протягом звітного періоду | Загальна кількість представників груп підвищеного ризику | Вимірює вплив програми на ТБ  захворюваність у групах ризику |

Див. бібліографію *(12)*

40

# 7. Пріоритетні напрямки наукових досліджень

В результаті огляду доказів при підготовці рекомендацій був виявлений ряд прогалин в наукових дослідженнях, які необхідно заповнити якомога швидше - на додаток до тих невирішених питань, які були виявлені при підготовці керівних принципів 2015 року.

## **Ризик розвитку активної форми ТБ серед різних груп ризику**

Отримання фактичних даних про ризик прогресування ЛТБІ до активної форми захворювання у різних групах ризику матиме ключове значення для визначення потенційної користі лікування ЛТБІ та розробки належних заходів системи охорони громадського здоров'я. Зокрема, відсутні переконливі дані клінічних досліджень щодо наступних груп населення: хворі на цукровий діабет, особи, які зловживають алкоголем, курці, особи з дефіцитом маси тіла, особи, що зазнали впливу діоксиду кремнію, пацієнти, які проходять лікування із застосуванням стероїдів, пацієнти з ревматологічними захворюваннями, корінне населення і онкологічні хворі. Для виконання поставленого завдання можна використовувати як пряме вимірювання рівня захворюваності на активну форму ТБ, так і методи оцінки ризику захворювання на ТБ, наприклад використання генотипування для визначення ризику реактивації. Крім того, необхідно отримати фактичні дані про відмінності в формах шкідливого впливу та рівні прийнятності тестування і лікування з приводу ЛТІ в конкретних групах ризику, зокрема про суспільно значущі небажані явища, такі як стигматизація.

* 1. **Визначення оптимального алгоритму виключення активної форми ТБ**

Необхідно провести операційні та клінічні дослідження, для того, щоб виключити активну форму ТБ до початку профілактичного лікування. У рамках цих досліджень слід оцінити діагностичну ефективність та можливість практичної реалізації алгоритмів, запропонованих в даних керівних принципах. Зокрема, дуже мало даних про використання алгоритмів діагностики у дітей та вагітних жінок. Крім того, слід вивчити різні стратегії, спрямовані на зниження витрат та поліпшення практичної реалізації діагностичного обстеження (наприклад, використання мобільної апаратури для рентгенографії органів грудної клітини).

* 1. **Використання більш досконалих діагностичних тестів та поліпшення діагностичної ефективності тестів на ЛТБІ, які застосовуються для обстеження представників груп ризику**

Вкрай необхідно розробити діагностичні тести, які б мали більш кращу діагностичну ефективність та прогностичну цінність отриманого результату щодо реактивації ТБ. Крім того, необхідно оцінити діагностичну ефективність тестів на ЛТБІ у різних групах ризику з тим, щоб визначити оптимальний спосіб використання наявних діагностичних засобів (наприклад, комбіноване або послідовне використання ТШП та тесту IGRA) в кожній групі ризику.

## **Варіанти лікування ЛТБІ**

Пріоритетним напрямком наукових досліджень є розробка схем лікування меншої тривалості та спрямовані на забезпечення кращої переносимості порівняно зі схемами, рекомендованими в даний час. Вкрай важливо оцінити ефективність лікування та ризик небажаних явищ у певних групах ризику (наприклад, групи осіб, які вживають наркотики; особи, які зловживають алкоголем; літні люди). Зокрема, відсутні або дуже обмежені дані щодо використання препарату рифапентин у дітей віком до 2 років та у вагітних жінок. Необхідно провести фармакокінетичні дослідження лікарської взаємодії між схемами лікування при застосуванні групи рифампіцинів та іншими лікарськими засобами, перш за все антиретровірусними препаратами. Крім того, слід оцінити стійкість захисної дії профілактичного лікування з приводу ТБ у регіонах, ендемічних щодо ТБ, включаючи вивчення ефективності повторних курсів.

41

## **Моніторинг небажаних подій**

Необхідні проспективні рандомізовані дослідження для вимірювання додаткових переваг регулярного моніторингу рівня печінкових ферментів у порівнянні з проведенням тільки просвітницьких програм та клінічного спостереження з метою запобігання серйозних небажаних явищ, що протікають з клінічною симптоматикою. Отримані дані необхідно представити з розбивкою за групами ризику.

## **Ризик розвитку лікарської резистентності після лікування ЛТБІ**

З метою відстеження ризику розвитку бактеріальної резистентності до протитуберкульозних препаратів, які використовуються для лікування ЛТБІ, необхідно впроваджувати програмні системи епіднагляду та клінічні дослідження. Особливу увагу слід приділити схемам лікування з використанням рифампіцинів, з огляду на брак даних.

## **Прихильність до терапії та проходження повного курсу профілактичного** **лікування**

Необхідні ретельно розробити дослідження, в тому числі рандомізовані контрольовані дослідження, в ході яких можна зібрати дані про ефективність заходів щодо забезпечення прихильності до терапії та проходження повного курсу лікування пацієнтом, розроблених з урахуванням місцевих умов. Слід забезпечити участь у таких дослідженнях особливих груп ризику з урахуванням наявних ресурсів та інфраструктури системи охорони здоров'я. Важливим напрямком діяльності щодо поліпшення дотримання режиму запропонованого лікування є використання технологій «електронної цифрової охорони здоров'я». Необхідні подальші дослідження для оцінки ефективності самостійного лікування при призначенні пацієнтам 3-місячного курсу комбінованої терапії, яка передбачає щотижневий прийом препаратів рифапентин та ізоніазид.

## **Дослідження з питань економічної ефективності**

Незважаючи на наявність цілого ряду досліджень, присвячених вивченню економічної ефективності профілактичного лікування ТБ, їх значна неоднорідність не дозволяє провести комплексну оцінку економічної ефективності заходів з ведення випадків ЛТБІ, стратифікованих за групами населення та типами заходів. Безпосереднє визначення економічної ефективності в конкретних умовах і для конкретних груп населення могло б сприяти більш широкій реалізації стратегії в області ЛТБІ на національному або місцевому рівнях.

* 1. **Профілактичне лікування людей, які контактували з особами, хворими на МР-ТБ**

Для оновлення рекомендації з профілактичного лікування осіб, які контактували з особами, хворими на МР-ТБ, терміново необхідно запровадити рандомізовані контролюючі дослідження належної статистичної потужності. Дослідження повинні бути проведені як серед дорослого населення, так і серед дітей, а також серед груп ризику, наприклад групи людей, що живуть з ВІЛ. Склад, дозування та тривалість схем профілактичного лікування з приводу МР-ТБ вимагають оптимізації; також необхідно досліджувати можливу роль більш сучасних препаратів з надійною стерилізуючою дією. Необхідно оцінити ефективність та безпеку профілактичного лікування людей, які контактували з особами з МР-ТБ, у робочих умовах. Для того щоб оцінити користь профілактичного лікування дюдей, які контактували з особами з МР-ТБ, важливе значення має отримання нових даних про ризик розвитку активної форми ТБ серед зазначеної категорії осіб.

## **Управління програмою**

Необхідно провести епідеміологічне дослідження з тим, щоб визначити тягар ЛТБІ у різних географічних умовах та серед різних груп ризику, а також отримати інформацію для розробки заходів з урахуванням національних і місцевих умов, в тому числі реалізацію комплексних підходів за участю місцевих громад. Для забезпечення належної тактики ведення пацієнтів необхідно також вивчити різні моделі надання послуг, у тому числі реалізація додаткових інтервенцій у групах: осіб, які вживають тютюнопаління; осіб, які вживають заборонені наркотики, а також тих, хто зловживає алкоголем. Одним із способів поліпшити ефективність та економічну ефективність проведення заходів може бути використання моделей реалізації інтервенцій на рівні домогосподарства. Також необхідно розробити та оцінити інструменти, призначені для моніторингу та оцінки програмного ведення випадків ЛТБІ.

42

**Додаток 1. Таблиці GRADE, що містять профілі доказових даних, на яких базуються нові рекомендації**

**Питання PICO 1: Яка поширеність, ризик прогресування захворювання до активної форми ТБ та сукупний показник поширеності активного ТБ серед ВІЛ-негативних осіб з різних вікових груп, які мали контакт з хворими на ТБ особами на побутовому рівні, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?**

Поширеність та ризик серед ВІЛ-негативних осіб, які контактували з хворими на ТБ особами на побутовому рівні, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | **Кількість осіб з /Кількість осіб, які пройшли тестування** | | **Ефект** | | **Кількість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Опосередкованість доказових даних** | **Неточність** | **Група порівняння** | **0–5 років** | **Відносний ризик [ВР] (95% ДІ)** | **Абсолютний на 1000 населення (95% ДІ)** |
| **ПОРІВНЮВАНІ ВІКОВІ ГРУПИ: 5-10 РОКІВ ТА 0-5 РОКІВ** | | | | | | | | | | | |
| 14 *(1–14)* | Метод "поперечного зрізу" | Незначний1,2 | Значна3 | Незначна | Незначна4 | 2265/  8507 | 1298/  9526 | 1,62  (1,25–2,11) | 85,1  (34,2–151,1) | Середня | Важливе |
| **ПОРІВНЮВАНІ ВІКОВІ ГРУПИ: 10–15 РОКІВ ТА 0–5 РОКІВ** | | | | | | | | | | | |
| *11 (1,3,5,7–14)* | Метод "поперечного зрізу" | Незначний5 | Значна6 | Незначна | Незначна 7 | 2616/  6782 | 1093/  9005 | 2,33  (1,55–3,50) | 161,6  (67,2–303,3) | Середня | Важливе |
| **ПОРІВНЮВАНІ ВІКОВІ ГРУПИ: 5–15 РОКІВ ТА 0–5 РОКІВ** | | | | | | | | | | | |
| 16 *(3,5,8,*  *10,12,15–25)* | Метод "поперечного зрізу" | Серйозний  ризик8 | Значна9 | Незначна | Незначна 10 | 3709/  8772 | 1605/  5095 | 1,32  (1,11–1,56) | 99,7  (34,9–176,5) | Низька | Важливе |

47

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | **Кількість осіб з /Кількість осіб, які пройшли тестування** | | **Ефект** | | **Кількість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Опосередкованість доказових даних** | **Неточність** | **Група порівняння** | **0–5 років** | **Відносний ризик [ВР] (95% ДІ)** | **Абсолютний на 1000 населення (95% ДІ)** |
| **ПОРІВНЮВАНІ ВІКОВІ ГРУПИ: СТАРШЕ 15 РОКІВ ТА 0–5 РОКІВ** | | | | | | | | | | | |
| 19 *(3–5,8–10,*  *12–14,16,17,*  *19,20–26)* | Метод "поперечного зрізу" | Незначний11 | Значна12 | Незначна | Незначна 13 | 13218/  21962 | 1979/  6763 | 2,04  (1,53–2,63) | 293,9  (155,1–475,7) | Середня | Важливе |

1. Потенційна систематична помилка у дослідженні (2), обумовлена ​​відбором, оскільки тільки 69% учасників дослідження контактували на побутовому рівні з хворими на ТБ особами

2  Потенційна помилкова класифікація (неправильне віднесення об'єкта дослідження до категорії, до якої він не належить): у восьми дослідженнях (3-5,7,10,11,13,14) не було вказано, чи виключали з аналізу дані пацієнтів з активною формою ТБ , які раніше контактували на побутовому рівні з хворими на ТБ особами, або ж дослідження не мали достатньо даних, які б дозволили розрахувати кількість таких пацієнтів з розбивкою за віком.

3 Високий ступінь неоднорідності досліджень (I2 = 94%), ймовірно, пов'язаний з різницею рівнів фонової захворюваності на ТБ. У двох дослідженнях (1,5) співвідношення ризиків продемонстрували зворотний ефект

4 Невеликий розмір вибірки у дослідженні (5) (n <50)

5 Потенційна помилкова класифікація: у семи дослідженнях (3,5,6,10,11,13,14) не було зазначено, чи виключали для аналізу дані пацієнтів з активною формою ТБ, які контактували на побутовому рівні з хворими на ТБ особами, або ж у ході дослідження було отримано недостатньо даних, які б дозволили розрахувати кількість таких пацієнтів з розбивкою за віком.

6 Високий ступінь неоднорідності досліджень (I2 = 97%), ймовірно, пов'язаний з різницею в рівнях фонової захворюваності на ТБ. В одному дослідженні (5) показник співвідношення ризиків свідчив про зворотний ефект

7 Широкий довірчий інтервал об'єднаного показника співвідношення ризиків. Незначний розмір вибірки, яка використовувалася при дослідженнях (5) (n <50) і (12) (n <100)

8 Потенційна систематична помилка при проведенні досліджень, обумовлена відбором(15), оскільки тільки 89% учасників контактували на побутовому рівні з хворими на ТБ особами

9 Високий ступінь неоднорідності досліджень (I2 = 93%), ймовірно, пов'язаний з відмунностями у рівнях фонової захворюваності на ТБ. У трьох дослідженнях показники співвідношення ризиків свідчили про зворотні ефекти (5,19,21).

10 Незначний розмір вибірки у дослідженнях (5) та (18) (n <50)

11 Потенційна помилкова класифікація: у десяти дослідженнях (3-5,10,13,14,20,21,23,26) не було вказано, чи були включені до аналізу дані пацієнтів з активною формою ТБ, які контактували на побутовому рівні з хворими на ТБ особами, або в ході досліджень було отримано достатньо даних, які дозволяють розрахувати кількість таких пацієнтів з розбивкою за віком

12 Високий ступінь неоднорідності досліджень (I2 = 98%), ймовірно, пов'язаний з різницею у рівнях фонової захворюваності на ТБ

13  Незначний розмір вибірки у дослідженнях (5) та (26) (n <100)

48

###### **Розвиток активної форми ТБ у людей, які контактували на побутовому рівні з хворими на ТБ особами, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість контактних осіб (кількість випадків активної форми ТБ / кількість випадків )** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик систематичної помилки** | **Недоліки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Опосередкованість доказових даних** | **Неточність визначення ефекту** | **Група порівняння** | **0–5 років** | **ВР (95% ДІ)** | **Абсолютний на 1000 населення (95% ДІ)** |
| **ПОРІВНЮВАНІ ВІКОВІ ГРУПИ: 5–15 РОКІВ ТА 0–5 РОКІВ** | | | | | | | | | | | | |
| Років та | Когортне | Незначний | Незначні | Значна1 | Незначна | Значна2 | 54/1329 | 73/630 | 0,28  (0,12–0,65) | 83,8  (40,3–102,3) | Низька | Вирішальне |
| **ПОРІВНЮВАНІ ВІКОВІ ГРУПИ: СТАРШЕ 15 РОКІВ ТА 0–5 РОКІВ** | | | | | | | | | | | | |
| 3 *(8,13,16)* | Когортне | Незначний | Незначні | Значна3 | Незначна | Незначна | 186/4746 | 73/595 | 0,22  (0,08–0,60) | 95,5  (49,1–112,6) | Середня | Вирішальне |

У зв'язку з незначною кількістю досліджень інших категорій у даній таблиці представлені тільки дані досліджень з країн з високим рівнем захворюваності на ТБ з періодом спостереження протягом 1-2 років. 1 Значний ступінь неузгодженості результатів, пов'язаний з неоднорідністю досліджень (I2 = 71%): в одному дослідженні були отримані дані, які свідчать про існування підвищеного ризику у віковій групі 5-15 років. В інших дослідженнях такого не спостерігалося. 2 Незначна кількість подій 3 Високий ступінь неоднорідності досліджень, ймовірно, пов'язаний з різницею у рівнях фонової захворюваності на ТБ та використаних методах діагностики активної форми ТБ (I2 = 89.3%).

##### Сукупна частота поширеності випадків активної форми ТБ у людей, які мали побутовий контакт з хворими на ТБ особами, незалежно від наявності у них на вихідному рівні, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість контактних осіб (кількість випадків активної форми ТБ / кількість випадків )** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик систематичної помилки** | **Недоліки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Опосередкованість доказових даних** | **Неточність визначення ефекту** | **Група порівняння** | **0–5 років** | **ВР (95% ДІ)** | **Абсолютний на 1000 населення (95% ДІ)** |
| **ПОРІВНЮВАНІ ВІКОВІ ГРУПИ: 5-15 РОКІВ ТА 0-5 РОКІВ** | | | | | | | | | | | | |
| 6 *(8,13,15,*  *16,18,27)*1 | Когортне | Незначний | Незначні | Незначна2 | Незначна | Незначна | 131/4389 | 203/2903 | 0,39  (0,18–0,85) | 42,9  (10,6–57,6) | Середня | Важливе |
| **ПОРІВНЮВАНІ ВІКОВІ ГРУПИ: СТАРШЕ 15 РОКІВ ТА 0-5 РОКІВ** | | | | | | | | | | | | |
| 4 *(8,13,16,27)* | Когортне | Незначний | Незначні | Незначна | Незначна | Незначна | 417/10856 | 192/2764 | 0,68  (0,56–0,83) | 22  (12,1–30,3) | Висока | Важливе |

У зв'язку з незначною кількістю досліджень інших категорій у даній таблиці представлені дані з країн з високим рівнем захворюваності на ТБ із зазначенням періоду спостереження протягом 1–2 років. 1 Результати одного дослідження були відхилені (28) у зв'язку з тим, що до нього були включені невизначені випадки (усі випадки захворювання, включаючи ті, що мали місце на момент початку проведення дослідження проти тільки нових випадків захворювання (co-prevalent vs incident cases)). 2 Високий ступінь неоднородності досліджень (I2 = 87,6%), ймовірно, пов'язаний з відмінностями рівнів фонового захворювання на ТБ. 49

###### **Частота розвитку активної форми ТБ у людей, які контактували на побутовому рівні з особами з ЛТБІ та у загальній популяції у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ (за 12 місяців)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ЧАСТОТА РОЗВИТКУ АКТИВНОЇ ФОРМИ ТБ У ОСІБ З ЛТБІ, ЯКІ КОНТАКТУВАТИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ, У КРАЇНАХ З ВИСОКИМ РІВНЕМ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ТБ У ПОРІВНЯННІ ДО ЗАГАЛЬНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ (ПЕРІОД СПОСТЕРЕЖЕННЯ - 12 МІСЯЦІВ)** | | | | | | | | | | | |
| **Оцінка якості** | | | | | | **Кількість контактних осіб (кількість випадків активної форми ТБ/кількість випадків ЛТБІ)** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Опосередкованість доказових даних** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Група порівняння** | **Загальне населення1** | **ВР (95% ДІ)** | **Абсолютний на 1000 населення (95% ДІ)** |
| **ВРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 0–5 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО ВРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ** | | | | | | | | | | | |
| 2 *(8,15)* | Когортне | Великий ризик2 | Значна3 | Незначна | Дуже значна4 | 0/35 | 41/10 000 | 24,32  (0,73–811,02) | 63  (-0,7–2187,1) | Дуже низька | Вирішальне |
| 32/230 | 13/10 000 |
| **ВРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 5–9 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО ВРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ** | | | | | | | | | | | |
| 1 *(8)* | Когортне | Великий ризик2 | Незначна | Незначна | Значна6 | 12/298 | 13/10 000 | 30,98  (14,26–67,31) | 39  (17,2–86,2) | Низька | Вирішальне |
| **ВРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 10–14 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО ВРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ** | | | | | | | | | | | |
| 1 *(8)* | Когортне | Великий ризик2 | Незначна | Незначна | Значна6 | 26/363 | 13/10 000 | 55,1  (28,55–106,33) | 70,3  (35,8–136,9) | Низька | Вирішальне |
| **ВРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 5–15 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО ВРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ** | | | | | | | | | | | |
| 2 *(8,15)* | Когортне | Великий ризик2 | Незначна5 | Незначна | Значна6 | 4/67 | 41/10 000 | 27,13  (17,47–54,07) | 70,5  (21,3-–220,7) | Низька | Вирішальне |
| 38/661 | 13/10 000 |
| **ВРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 15 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО ВРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ** | | | | | | | | | | | |
| 1 *(8)* | Когортне | Великий ризик3 | Незначна | Незначна | Значна6 | 155/3879 | 13/10 000 | 30,74  (17,46–54,07) | 38,7  (21,4–69) | Низька | Вирішальне |

1 ЛТБІ в знаменнику не застосовується до загальної популяції

2 Висока ймовірність систематичної помилки, пов'язаної з виявленням результату, оскільки випадки захворювання на ТБ у загальній популяції виявляли пасивно (за зверненнями), в той час як серед контактних осіб проводили активне виявлення ТБ. У результаті могла статися переоцінка величини відносного та абсолютного ризиків. Склад загальної та досліджуваної популяцій різнилися між собою (загальна популяція, яка охоплює всі вікові категорії у порівнянні з конкретною віковою групою)

3 Високий ступінь неоднорідності досліджень (I2 = 83,9%), мабудь, пов'язаний з різницею у рівнях фонової захворюваності на ТБ.

4  Значна неточність щодо визначення розміру ефекту (широкий довірчий інтервал), мабудь, пов'язана з незначним розміром вибірки дослідження та невеликою кількістю зареєстрованих досліджуваних результатів.

5 I2 = 72,5% вказує на середній ступінь неоднорідності досліджень, мабуть, пов'язану з різницею у рівнях фонової поширеності ТБ; проте, спостерігається певна тенденція по віковим групам та дослідженням в цілому.

6 Незначна кількість подій та широкий ДІ.

50

###### **Частота розвитку активної форми ТБ у людей з ЛТБІ, які контактували на побутовому рівні з хворими на ТБ особами, у порівнянні з загальною популяцією у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ (дані за 24 місяці)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **РОЗВИТОК АКТИВНОЇ ФОРМИ ТБ СЕРЕД ОСІБ, ЯКІ МАЛИ ПОБУТОВИЙ КОНТАКТ З ХВОРИМИ НА ЛТБІ ОСОБАМИ, У КРАЇНАХ З ВИСОКИМ РІВНЕМ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ТБ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ (ПЕРІОД СПОСТЕРЕЖЕННЯ - ≤ 24 МІСЯЦІ) 1** | | | | | | | | | | | |
| **Оцінка якості** | | | | | | **Кількість контактних осіб (кількість випадків активної форми ТБ/кількість випадків ЛТБІ)** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Опосередкованість доказових даних** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Група порівняння** | **Загальна популяція2** | **ВР (95% ДІ)** | **Абсолютний на 1000 (95% ДІ)** |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 0-5 РОКІВ, ЯКІ МАЛИ ПОБУТОВИЙ КОНТАКТ З ХВОРИМИ НА ТБ ЛЮДЬМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | |
| 3 *(8,15,16)* | Когортне | Значний ризик3 | Значна4 | Незначна | Значна5 | 0/35 | 82/10 000 | 22,87  (7,65–68,63) | 108,6  (33–334,6) | Дуже низька | Важливе |
| 26/320 | 41/10 000 |
| 32/230 | 26/10 000 |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 5-9 РОКІВ, ЯКІ МАЛИ ПОБУТОВИЙ КОНТАКТ З ХВОРИМИ НА ТБ ЛЮДЬМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | |
| 1 *(8)* | Когортне | Значний ризик3 | Незначна | Незначна | Значна5 | 12/298 | 26/10 000 | 15,49  (7,89–30,4) | 37,7  (17,9–76,4) | Низька | Важливе |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 10-14 РОКІВ, ЯКІ МАЛИ ПОБУТОВІ КОНТАКТИ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | |
| 1 *(8)* | Когортне | Значний ризик3 | Незначна | Незначна | Значна5 | 26/363 | 26/10 000 | 27,55  (16,16–46,96) | 69  (39,4–119,5) | Низька | Важливе |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 5-15 РОКІВ, ЯКІ МАЛИ ПОБУТОВІ КОНТАКТИ З ХВОРИМИ НА ТБ ЛЮДЬМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | |
| 3 *(8,15,16)* | Когортне | Значний ризик3 | Значна6 | Незначна | Значна5 | 4/67 | 82/10 000 | 8,22  (2,3–29,36) | 35,8  (6,5–140,8) | Дуже низька | Важливе |
| 6/475 | 41/10 000 |
| 38/661 | 26/10 000 |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ СТАРШЕ 15 РОКІВ, ЯКІ МАЛИ ПОБУТОВИЙ КОНТАКТ З ХВОРИМИ НА ТБ ЛЮДЬМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | |
| 2 *(8,16)* | Когортне | Значний ризик3 | Незначна7 | Незначна | Незначна | 26/571 | 41/10 000 | 13,35  (9,46–18,83) | 41,4  (28,3–59,7) | Середня | Важливе |
| 155/3879 | 26/10 000 |

1. Порівняльна оцінка проводилася з використанням даних досліджень впродовж 24-місячного періоду спостереження; тому рівень захворюваності на ТБ у загальній популяції збільшили у два рази з тим, щоб оцінити кількість нових випадків захворювання за 24 місяці.

2  ЛТБІ не поширюється на загальну популяції

3 Висока ймовірність систематичної помилки, пов'язаної з виявленням результату: пасивне виявлення випадків захворювання на ТБ у загальній популяції (за зверненнями), у той час як серед контактних осіб проводили активне виявлення випадків ТБ. У результаті могла статися переоцінка величини відносного та абсолютного ризиків. Склад загальної та досліджуваної популяцій різнилися між собою (загальна популяція, яка охоплює всі вікові категорії на противагуконкретній віковій групі). Захворюваність на ТБ серед населення була розрахована шляхом збільшення річної частоти повідомлень про випадки ТБ у 2 рази..

1. Високий ступінь неоднорідності досліджень, ймовірно, пов'язаний з відмінностями у рівнях фонової захворюваності на ТБ (I2 = 84,4%)
2. 5 Незначна кількість подій та широкий ДІ
3. 6 I2 = 88,1% вказує на високий ступінь неоднорідності досліджень, мабуть, пов'язаний з відмінностями у рівнях фонової поширеності ТБ; проте, спостерігається певна тенденція серед різних вікових груп та дослідженням в цілому. 7 I2 = 16%.

51

**Частота розвитку активної форми ТБ у осіб, які контактували на побутовому рівні з хворими на ТБ особами, незалежно від наявності ЛТБІ на вихідному рівні, порівняно з загальною популяцією, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ (за 12 місяців)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **СУКУПНИЙ ПОКАЗНИК ПОШИРЕНОСТІ АКТИВНОЇ ФОРМИ ТБ ПРИ ПОБУТОВИХ КОНТАКТАХ НЕЗАЛЕЖНО ВІД ВИХІДНОГО СТАТУСУ ОСОБИ З ЛТБІ У КРАЇНАХ З ВИСОКИМ РІВНЕМ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ТБ У ПОРІВНЯННІ З ЗАГАЛЬНОЮ ПОПУЛЯЦІЄЮ (ПЕРІОД СПОСТЕРЕЖЕННЯ - 12 МІСЯЦІВ)** | | | | | | | | | | | |
| **Оцінка якості** | | | | | | **Кількість контактних осіб (кількість випадків активної форми ТБ/кількість випадків ЛТБІ)** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Опосередкованість доказових даних** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Група порівняння** | **Загальна популяція2** | **ВР (95% ДІ)** | **Абсолютний на 1000 (95% ДІ)** |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 0-5 РОКІВ, ЯКІ КОНТАКТУВАЛИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ, НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | |
| 3 *(8,15,18)* | Когортне | Великий ризик1 | Незначна2 | Незначна | Значна3 | 2/31 | 28/10 000 | 25,86  (16,87–39,66) | 68  (43,4–-105,7) | Низька | Важливе |
| 9/108 | 41/10 000 |
| 73/1791 | 13/10 000 |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 5-9 РОКІВ, ЯКІ КОНТАКТУВАЛИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | |
| 1 *(8)* | Когортне | Великий ризик1 | Незначна | Незначна | Значна3 | 35/1464 | 13/10 000 | 18,39  (9,75–34,68) | 22,6  (11,4–43,8) | Низька | Важливе |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 10-14 РОКІВ, ЯКІ КОНТАКТУВАЛИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | |
| 1 *(8)* | Когортне | Великий ризик 1 | Незначна | Незначна | Значна3 | 45/1340 | 13/10 000 | 25,83  (13,97–47,76) | 32,3  (16,9–60,8) | Низька | Важливе |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 5-15 РОКІВ, ЯКІ КОНТАКТУВАЛИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ, НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | |
| 3 *(8,15,18)* | Когортне | Великий ризик 1 | Незначна 2 | Незначна | Значна3 | 8/102 | 28/10 000 | 24,11  (16,89–34,43) | 63,2  (43,4–91,4) | Низька | Важливе |
| 16/161 | 41/10 000 |
| 80/2804 | 13/10 000 |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ СТАРШЕ 15 РОКІВ, ЯКІ КОНТАКТУВАЛИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | |
| 1 *(8)* | Когортне | Великий ризик 1 | Незначна | Незначна | Незначна | 301/9380 | 13/10 000 | 24,68  (14,18–42,98) | 30,8  (17,1–54,6) | Середня | Важливе |

1. Висока ймовірність систематичної помилки, пов'язаної з виявленням вихідного результату, оскільки випадки захворювання на ТБ у загальній популяції виявляли пасивно (за зверненнями), у той час як серед контактних осіб проводили активне виявлення ТБ. У результаті такого підходу могла статися переоцінка величини відносного та абсолютного ризиків. Склад загальної та досліджуваної популяцій різнилися між собою (загальна популяція, яка охоплює всі вікові категорії на противагу конкретній віковій групі).

2 I2 = 0%. 3 Незначна кількість подій та широкий ДІ.

52

**Частота розвитку активної форми ТБ у людей, які контактували на побутовому рівні з хворими на ТБ особами, незалежно від наявності ЛТБІ на вихідному рівні, порівняно із загальною популяцією, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ (за 24 місяці)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **СУМАРНА ПОШИРЕНІСТЬ АКТИВНОЇ ФОРМИ ТБ У ЛЮДЕЙ, ЯКІ КОНТАКТУВАЛИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ ТБ ОСОБАМИ, НЕЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ У НИХ ЛТБІ НА ВИХІДНОМУ РІВНІ, У КРАЇНАХ З ВИСОКИМ РІВНЕМ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ТБ У ПОРІВНЯННІ З ЗАГАЛЬНОЮ ПОПУЛЯЦІЄЮ (ПЕРІОД СПОСТЕРЕЖЕННЯ - 24 МІСЯЦІ) 1** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Оцінка якості** | | | | | | | | | | | **Кількість контактних осіб(кількість випадків активної форми ТБ /загальна кількість контактних осіб з ТБ)** | | **Ефект** | | Якість | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | | **Ризик виникнення систематичної помилки** | | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | | **Опосередкованість доказових даних** | | **Неточність визначення розміру ефекту** | | **Група порівняння** | **Загальна популяція** | **ВР (95% ДІ)** | **Абсолютний ризик на 1000 (95% ДІ)** |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 0-5 РОКІВ, ЯКІ КОНТАКТУВАЛИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 *(8,15,16,*  *18,27)* | Когортне | | Великий ризик2 | | | Незначна3 | Незначна | | Значна4 | | 2/31 | 55/10 000 | 14,8  (9,82–22,3) | 83,9  (53,6–129,5) | Низька | Важливе |
| 37/335 | 100/10 000 |
| 9/108 | 82/10 000 |
| 55/508 | 41/10 000 |
| 73/1791 | 26/10 000 |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 5-9 РОКІВ, ЯКІ КОНТАКТУВАЛИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(8)* | Когортне | | Великий ризик 2 | | | Незначна | Незначна | | Значна 4 | | 35/1464 | 26/10 000 | 9,2  (5,55–15,23) | 21,3  (11,8–37) | Низька | Важливе |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 10-14 РОКІВ, ЯКІ КОНТАКТУВАЛИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(8)* | | Когортне | | Великий ризик 2 | | Незначна | | Незначна | | Значна 4 | 45/1340 | 26/10 000 | 12,92  (8,0–20,86) | 31  (18,2–51,6) | Низька | Важливе |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ 5-15 РОКІВ, ЯКІ КОНТАКТУВАЛИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5  *(8,15,16,18,27)* | | Когортне | | Великий ризик 2 | | Значна5 | | Незначна | | Незначна | 8/102 | 55/10 000 | 6,29  (2,88–13,72) | 32,2  (11,4–77,4) | Низька | Важливе |
| 5/439 | 100/10 000 |
| 16/161 | 82/10 000 |
| 10/691 | 41/10 000 |
| 80/2804 | 26/10 000 |
|  | | | | | | | | | | |  | |  | |  | 53 |
|  | | | | | | | | | | |  | |  | |  |  |
| **Оцінка якості** | | | | | | | | | | | **Кількість контактних осіб(кількість випадків активної форми ТБ /загальна кількість контактних осіб з ТБ)** | | **Ефект** | | Якість | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | | **Ризик виникнення систематичної помилки** | | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | | **Опосередкованість доказових даних** | | **Неточність визначення розміру ефекту** | | **Група порівняння** | **Загальна популяція** | **ВР (95% ДІ)** | **Абсолютний ризик на 1000 (95% ДІ)** |
| **ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА: ОСОБИ ВІКОМ СТАРШЕ 15 РОКІВ, ЯКІ КОНТАКТУВАЛИ НА ПОБУТОВОМУ РІВНІ З ХВОРИМИ НА ТБ ОСОБАМИ НА ПРОТИВАГУ ЗАГАЛЬНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 *(8,16,27)* | | Когортне | | Великий ризик 2 | | Незначна 6 | | Незначна | | Незначна | 34/432 | 100/10000 | 11,67  (7,55–18,02) | 59,4  (36,5–94,7) | Середня | Важливе |
| 49/719 | 41/10000 |
| 301/9380 | 26/10000 |

1 Порівняльна оцінка проводилася з використанням даних досліджень, при яких період спостереження тривав до 24 місяців; тому показник рівня захворюваності на ТБ у загальній популяції збільшили у два рази для того, щоб оцінити кількість нових випадків захворювання протягом 24 місяців.

2 Висока ймовірність систематичної помилки, пов'язаної з виявленням вихідного результату, оскільки випадки захворювання на ТБ у загальній популяції виявляли пасивно (за зверненнями), у той час як серед контактних осіб проводили активне виявлення ТБ. У результаті могла мати місце переоцінка величини відносного та абсолютного ризиків. Склад загальної та досліджуваної популяцій різнилися між собою (загальна популяція, яка охоплює всі вікові категорії, у порівнянні з конкретною віковою групою). Для розрахунку захворюваності на ТБ у популяції частоту повідомлення про випадки ТБ за рік збільшили у два рази.

3 Помірний ступінь неоднорідності досліджень (I2 = 67,1%), ймовірно, пов'язаний з різницею у рівнях фонової захворюваності на ТБ.

4  Незначна кількість подій та широкий ДІ.

5 Високий ступінь неоднорідності досліджень (I2 = 87,5%), мабудь, пов'язаний з різницею у рівнях фонової захворюваності на ТБ.

6 Помірний ступінь неоднорідності досліджень (I2 = 72,5%), ймовірно, пов'язаний з різницею у рівнях фонової захворюваності на ТБ.

54

##### Питання PICO 2: Який рівень точності діагностичного скринінгу симптомів, розробленого ВООЗ, для виключення активної форми ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ)?

###### Використання скринінгу на основі чотирьох симптомів у поєднанні з виявленням відхилень від норми на рентгенографії органів грудної клітини для того, щоб виключити випадки активної форми ТБ у осіб з ВІЛ-інфекцією

**Досліджувана популяція:** Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Результат** | **Кількість досліджень та пацієнтів** | **Дизайн дослідження** | **Фактори, що призводять до зниження рівня якості доказових даних** | | | | | **Ефект на 1000 обстежених пацієнтів** | | | **Точність діагностичного тесту**  **Якість доказових даних** |
| **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Опосеред-кованість доказових даних** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Упередженість публікації** | **Ймовірність захворювання до проведення тесту, 1%** | **Ймовірність захворювання до проведення тесту, 5%** | **Ймовірність захворювання до проведення тесту, 10%** |
| Істинно позитивні результати (пацієнти з активною формою ТБ) |  | Крос-секційне дослідження (когортне дослідження діагностичної точності) |  | Незначна | Незначна неузгодженість |  |  | 8 (7–9) | 42 (35–46) | 85 (70–93) |  |
| Хибно негативні результати тесту (пацієнти з ТБ, при обстеженні яких була помилково виключена активна форма ТБ) | 2 дослідження  646 пацієнтів | Незначний | Значна1 | Відсутні2 | 2 (1–3) | 8 (4–15) | 15 (7–30) | ㊉㊉㊉◯  Середній рівень |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Істинно негативні результати (пацієнти, у яких немає активної форми ТБ) |  | Крос-секційне дослідження (когортне дослідження діагностичної точності) |  |  |  |  |  | 295 (260–327) | 283 (250–314) | 268 (237–297) | ㊉㊉㊉㊉  Високий рівень |
| Хибно позитивні результати тесту (пацієнти без ТБ, у яких була помилково виявлена активна форма ТБ) | 2 дослідження  646 пацієнтів | Незначний | Незначна | Незначна неузгодженість | Незначна | Відсутні2 | 695 (663–730) | 667 (636–700) | 632 (603–663) |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Див. Бібліографію (29,30)

1 Неточна оцінка чутливості. Якість доказових даних знижена на один рівень. 2 Не виключена ймовірність систематичної помилки, пов'язаної з публікацією позитивних результатів дослідження, якій надається перевага, однак, вона була визнана недостатньо значною, щоб виправдати зниження рівня доказових даних.

55

##### Питання PICO 3: Який рівень точності діагностичного скринінгу на основі симптомів та/або рентгенографії органів грудної клітини, що використовуються з метою виключення активної форми ТБ у ВІЛ-негативних осіб, які контактували з тими, що мають легеневий ТБ, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ

###### Використання рентгенографії органів грудної клітини з метою виключення активної форми ТБ у контактних осіб з ТБ, які є ВІЛ негативними, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ

**Діагностичний тест дослідження:** Рентгенографія органів грудної клітини: будь-яке відхилення від норми | Референтний метод діагностики: бактеріологічне дослідження мокротиння (посів) та/або мікроскопія мазка мокротиння **Місце проведення тесту:** Приймальне відділення медичного закладу **Лікувально-діагностичний алгоритм:** Позитивний результат рентгенографії органів грудної клітини (виявлення відхилень від норми) ➞ підтверджуюче тестування (виділення культури мікобактерії туберкульозу методом посіву або за допомогою тесту GeneXpert) ➞ протитуберкульозна терапія (6-9-місячний курс антибіотикотерапії)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Результат** | **Кількість досліджень та пацієнтів** | **Дизайн дослідження** | **Фактори, що призводять до зниження рівня якості доказових даних** | | | | | **Ефект на 100 000**  **Чутливість: 0,94 (95% ДІ: 0,86-0,98)**  **Специфічність 0,87 (95% ДІ: 0,80-0,92)** | **Якість доказових даних** |
| **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Опосеред-кованість доказових даних** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Упередженість публікації** |
| Істинно позитивні результати (пацієнти з активною формою ТБ) | 7 досліджень 251 410 пацієнтів | Крос-секторальне дослідження (когортне дослідження діагностичної точності) | Великий ризик1 | Незначна опосеред-кованість2 | Незначна неузгодженість3 | Незначна неточність4 | Відсутня5 | Поширеність (2%): 1882 (1716-1954)  Поширеність: (5%): 4705 (4290-4885) | ㊉㊉㊉◯  Середня |
| Хибно негативні результати тесту (пацієнти з ТБ, у яких була помилково виключена активна форма ТБ) | Поширеність (2%): 118 (46-284)  Поширеність: (5%): 295 (115-710) |
| Істинно негативні результати (пацієнти, у яких немає активної форми ТБ) | 7 досліджень 251 410 пацієнтів | Крос-секторальне дослідження (когортне дослідження діагностичної точності) | Великий ризик1 | Незначна опосеред-кованість2 | Незначна неузгодженість3 | Незначна неточність4 | Відсутня5 | Поширеність (2%): 85064 (78106-89866) Поширеність: (5%): 82460(75715-87115) | ㊉㊉㊉◯  Середня |
| Хибно позитивні результати тесту (пацієнти без ТБ, у яких помилково виявили активну форму ТБ) | Поширеність (2%): 11936(8134-19894) Поширеність: (5%): 12540(7885-19285) |

Див. Бібліографію (31-37)

1 Обмеження, пов'язані з дизайном дослідження (див. QUADAS-2): високий ризик систематичної помилки, яка обумовлена відбором, в одному дослідженні (31). У всіх дослідженнях менше половини учасників пройшли обстеження з використанням референтного методу діагностики; під час оцінки точності діагностичного тесту було зроблено припущення, що всі ці особи мали б негативні результати посіву та/або мікроскопії мазка мокротиння (тобто було зроблено припущення, що вони не мали активної форми ТБ).

2 Непрямі доказові дані (див. QUADAS-2): існують деякі сумніви щодо застосування референтного методу діагностики у 2-ох дослідженнях - без зниження рівня якості доказових даних.

3 Неузгодженість результатів між дослідженнями: незначна неоднорідність досліджень щодо чутливості та специфічності (виходячи з візуальної оцінки ДІ).

4 Неточність визначення розміру ефекту: точні оцінки чутливості та специфічності

5 Систематична помилка, пов'язана з публікацією позитивних результатів дослідження, якій надається перевага: не застосовується (доказова база систематичних помилок публікації стосовно досліджень точності діагностичних тестів вкрай обмежена).

56

###### **Виявлення будь-якого із симптомів під час проведення скринінгу з метою виключення активної форми ТБ у ВІЛ-негативних осіб, які контактували з ТБ пацієнтами, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ**

**Досліджуваний діагностичний тест:** будь-який симптом | Референтний метод діагностики: бактеріологічне дослідження мокротиння (посів) та/або мікроскопія мазка мокротиння

**Місце тестування:** Приймальне відділення медичного закладу

**Лікувально-діагностичний алгоритм:** Виявлення будь-якого симптому (позитивний тест) ➞ підтверджуючий тест (виділення культури мікобактерії туберкульозу методом посіву або за допомогою тесту GeneXpert) ➞ протитуберкульозна терапія (6-9-місячний курс антибіотикотерапії)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Результат** | **Кількість досліджень та пацієнтів** | **Дизайн дослідження** | **Фактори, що призводять до зниження якості доказових даних** | | | | | **Ефект на 100 000**  **Чутливість: 0,73 (95% ДІ: 0,64-0,80)**  **Специфічність 0,77 (95% ДІ: 0,61-0,87)** | **Якість доказових даних** |
| **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Опосеред-кованість доказових даних** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Упередженість публікації** |
| Істинно позитивні результати (пацієнти з активною формою ТБ) | 11 досліджень 357 609 пацієнтів | Поперечне дослідження (когортне дослідження діагностичної точності) | Дуже великий ризик1 | Незначна опосеред-кованість2 | Незначна неузгодженість3 | Незначна неточність4 | Відсутня5 | Поширеність(2%): 1460(1282-1608)  Поширеність: (5%): 1350(980-1795) | ㊉㊉◯◯  Низька |
| Помилково негативні результати тесту (пацієнти з ТБ, у яких була помилково виключена активна форма ТБ) | Поширеність(2%): 540(392-718)  Поширеність: (5%): 1350(980-1795) |
| Істинно негативні результати (пацієнти, у яких немає активної форми ТБ) | 11 досліджень 357 609 пацієнтів | Поперечне дослідження (когортне дослідження діагностичної точності) | Дуже великий ризик1 | Незначна опосеред-кованість2 | Значна неузгодженість3 | Значна неточність4 | Відсутня5 | Поширеність(2%): 74970(60074-85260)  Поширеність: (5%): 72675(58235-82650) | ㊉◯◯◯  Дуже низька |
| Хибно позитивні результати тесту (пацієнти без ТБ, у яких помилково виявили активну форму ТБ) | Поширеність(2%): 23030 (12740-37926)  Поширеність: (5%): 22325(12350-36765) |

Див. Бібліографію (31-34,36,38-43)

1 Обмеження, пов'язані з дизайном дослідження (див. QUADAS-2): високий ризик систематичної помилки, обумовлений відбором, в одному дослідженні (den Boon, 2006) та неясний ризик систематичної помилки, обумовлений застосуванням референтного методу діагностики, у двох інших дослідженнях. У 9 з 11 досліджень менше половини учасників пройшли обстеження з використанням референтного методу діагностики; під час оцінки діагностичної точності тесту було зроблено припущення, що усі протестовані особи мали б негативні результати посіву та/або мікроскопії мазка мокротиння (тобто було зроблено припущення, що зазначені люди не мали активної форми ТБ)

2  Непрямі докази (див. QUADAS-2): відсутність вагомих причин сумніватися з приводу застосування

3 Неузгодженість результатів між дослідженнями: помірний ступінь неоднорідності досліджень щодо чутливості та значний ступінь - щодо специфічності (виходячи з візуальної оцінки ДІ), у результаті чого був знижений рівень якості доказів стосовно специфічності тесту

4  Неточність визначення розміру ефекту: точна оцінка чутливості та неточна оцінка специфічності

5 Систематична помилка, пов'язана з публікацією позитивних результатів дослідження, якій надається перевага: не застосовується (вкрай обмежена доказова база систематичних помилок публікації стосовно досліджень діагностичної точності тестів)

57

##### Питання PICO 4: Чи можна використовувати аналіз вивільнення гамма-інтерферону як альтернативу шкірним пробам з метою виявлення осіб з найбільш високим ризиком прогресування ЛТБІ та розвитку активної форми ТБ в умовах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

Застосування ТШП або IGRA-тесту з метою виявлення осіб з максимальним ризиком прогресування ЛТБІ до активної форми ТБ

Пряма порівняльна оцінка ТШП та IGRA-тесту (кількість = 5) **Питання, що розглядається в ході аналізу:** Який з тестів (позитивний результат ТШП або IGRA-тесту) дозволяє найбільш фективно виявляти осіб, які можуть зазнати найбільшого ризику прогресування інфекції до активної форми ТБ серед осіб з високим ризом ЛТБІ, які не отримували профілактичного лікування проти ТБ? **Результат:** прогностична цінність ТШП на противагу комерційним IGRA-тестам з огляду прогностичного розвитку активної форми ТБ. **Пацієнти/групи населення**: поздовжні дослідження за участі дорослих та дітей, які на момент початку дослідження не мали активної форми ТБ та не отримували профілактичного лікування проти ТБ. **Суб'єкти та місця проведення дослідження:** когорти, сформовані на базі місцевої громади; особи, які відвідують амбулаторно-поліклінічні заклади (наприклад, люди, що живуть з ВІЛ); особи, які беруть участь в рандомізованих контрольованих дослідженнях; особи, які контактували на побутовому рівні з хворими на ТБ особами; усі - з країн з високим рівнем захворюваності на ТБ. **Досліджуваний діагностичний тест**: ТШП (очищений дериват протеїну туберкуліну серії RT23 або серії S) та/або комерційні IGRA-тести, що використовуються зі зразками крові (QFT-GIT або T.SPOT.-TB). **Значення:** поздовжні дослідження прогностичної цінності позитивного результату IGRA-тесту ще тільки з'являються у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ (≥ 100/100 000). Важливо оцінити, чи можна замінити широко використовуваний тест ТШП на IGRA-тест. **Референтний метод діагностики:** усі випадки встановлення діагнозу нових випадків активної форми ТБ (підтверджені мікробіологічними методами або ні). **Дослідження:** поздовжні дослідження з будь-яким дизайном (наприклад, проспективні або ретроспективні когортні дослідження), виконані в країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ та які, в якості суб'єктів дослідження, включали осіб незалежно від їх імунологічного статусу (наприклад, наявності ВІЛ-інфекції) або проведення вакцинації БЦЖ в анамнезі. Середній період спостереження повинен становити не менше року, хоча спостереження могло бути пасивним або активним.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Кількість досліджень та кількість пацієнтів** | **Дизайн дослідження** | **Якість** | | | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Ризик систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Непрямі доказові дані** | **Неточність визначення розміру ефекта** | **Відносний ефект (об'єднаний)** | **Абсолютний ефект** | **Відповідно до критеріїв системи GRADE** | |
| **A. РЕЗУЛЬТАТИ (В РАМКАХ СО): РИЗИК РОЗВИТКУ АКТИВНОЇ ФОРМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ЛЮДЕЙ, ЯКІ НЕ ОТРИМУВАЛИ ЛІКУВАННЯ** | | | | | | | | | |
| 5 (N = 7675 для ТШП, | Проспективне когортне дослідження | Значний ризик | Значна | Незначний рівень непрямих доказових даних | ТШП: Значна неточність | ТШП:  ВР = 1,49 | ТШП: на 10 більше на 1000 (від менше 4 – до більше 37) | Дуже низька | Дуже велике |
| N = 7641 для IGRA-тесту |  | (A1)(-1) | ТШП: I2 = 64,4% |  | IGRA-тест: незначний рівень неточності | (95% ДІ: 0,79–2,80)  I2 = 64,4% |  |  |  |
| *(44-48)* |  |  | IGRA-тест: I2 = 49,6%  (A2)(-1) | A3 | (A4)(-1) | IGRA-тест:  ВР = 2,03  (95% ДІ: 1,18–3,50)  I2 = 49,6% | IGRA-тест: на 15 більше на 1000 (від більше 3 – до більше 36) | ㊉◯◯◯ |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

58

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Кількість досліджень та кількість пацієнтів** | **Дизайн дослідження** | **Якість** | | | | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Ризик систематичної помилки** | | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Непрямі доказові дані** | **Неточність визначення розміру ефекта** | **Відносний ефект (об'єднаний)** | **Абсолютний ефект** | **Відповідно до критеріїв системи GRADE** | |
| **B. РЕЗУЛЬТАТ (В РАМКАХ СО) (АНАЛІЗ У ПІДГРУПАХ): РИЗИК РОЗВИТКУ АКТИВНОЇ ФОРМИ ТБ У ЛЮДЕЙ З ОСЛАБЛЕНОЮ ІМУННОЮ СИСТЕМОЮ (ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ ТА ІНШІ ВИПАДКИ НАЯВНОСТІ ІМУНОДЕФІЦИТУ)** | | | | | | | | | | |
| 2 (N = 725 для ТШП,  N = 710 для IGRA-  тесту) *(44,45)* | Проспективне когортне дослідження за участі ВІЛ-інфікованих жінок, які спостерігалися протягом дополого-вого та післяпологового періоду, а також отримували АРТ.  Проспективне когортне дослідження за участі ВІЛ-інфікованих осіб | Значний ризик  (B1)(-1) | | Значна  ТШП: I2 = 77,4%  IGRA-тест: I2 =78,7%  (B2)(-1) | Значний рівень  (B3)(-1) | Дуже велика  (B4)(-2) | ТШП: ВР = 1,64  (95% ДІ: 0,24–11,18)  IGRA-тест: ВР = 4,07  (95% ДІ: 0,18–92,72) | ТШП: на 39 більше на 1000 (від менше 46 до більше  616)  IGRA-тест: на 149 більше на 1000 (від менше 40 до більше 4438) | Дуже низька  ㊉◯◯◯ | Дуже велике |
| **C. РЕЗУЛЬТАТ (У РАМКАХ СО) (АНАЛІЗ У ПІДГРУПАХ): РИЗИК РОЗВИТКУ АКТИВНОЇ ФОРМИ ТБ СЕРЕД КОНТАКТНИХ ОСІБ З ТБ** | | | | | | | | | | |
| 1 (N = 1511 для ТШП,  N = 1498 для IGRA-тесту) *(48)* | Проспективне дослідження з періодом контрольного нагляду | Значний ризик  (C1)(-1) | | Оцінка не проводилась;  єдине дослідження C2 | Значний рівень  C3 (-1) | Велика  C4 (-1) | ТШП: ВР, єдине дослідження = 1,31 (95% ДІ: 0,85–2,04)  IGRA-тест: ВР, єдине дослідження = 1,87 (95% ДІ: 1,12–3,11) | ТШП: на 14 більше на 1000 (від менше 7 до більше 45)  IGRA-тест: на 28 більше на 1000 (від більше 4 до більше 69) | Дуже низька  ㊉◯◯◯ | Дуже велике |
| **D. РЕЗУЛЬТАТ (У РАМКАХ СО) (АНАЛІЗ У ПІДГРУПАХ): РИЗИК РОЗВИТКУ АКТИВНОЇ ФОРМИ ТБ СЕРЕД МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ** | | | | | | | | | | |
| 1 (N = 195 для ТШП,  N = 189 для IGRA- тесту) *(47)* | Проспективне дослідження з періодом контрольного нагляду | | Значний ризик системної помилки  (D1)(-1) | Оцінка не проводилась;  єдине дослідження D2 | Значний рівень  D3 (-1) | Дуже велика неточність  D4 (-2) | ТШП: ВР, єдине дослідження = 0,40  (95% ДІ: 0,02–9,81)  IGRA-тест: ВР, єдине дослідження = 3,10  (95% ДІ: 0,13–75,04) | ТШП: на 6 менше на 1000 (від менше 9 до більше 82)  IGRA-тест:  (неможливо розрахувати різницю показників) | Дуже низька  ㊉◯◯◯ | Дуже велике |
| **E. РЕЗУЛЬТАТ (У РАМКАХ СО) (АНАЛІЗ У ПІДГРУПАХ): РИЗИК РОЗВИТКУ АКТИВНОЇ ФОРМИ ТБ СЕРЕД ПІДЛІТКІВ В УМОВАХ ВИСОКОЇ ПОШИРЕНОСТІ ТБ** | | | | | | | | | | |
| 1 (N = 5244 для обох тестів (46) | Проспективне дослідження з періодом контрольного нагляду | | Значний ризик  (E1)(-1) | Оцінка не проводилась;  єдине дослідження E2 | Значний рівень  E3 (-1) | Незначна неточність Е4 | ТШП: ВР, єдине дослідження = 2,71  (95% ДІ: 1,42–5,15)  IGRA-тест: ВР, єдине дослідження = 2,89  (95% ДІ: 1,55–5,41) | ТШП: на 9 більше на 1000 (від більше 2 до більше 21)  IGRA-тест: на 10 більше на 1000 (від більше 3 до більше 22) | Дуже низька  ㊉◯◯◯ | Дуже велике |

59

Примітки до зведеної таблиці GRADE

**Загальна якість доказів:**

Якість доказових даних усіх досліджень від самого початку була знижена на один рівень, оскілько жодне з них не відносилося до категорії рандомізованого контрольованого дослідження (РКД). Мінімально можлива оцінка якості (у балах) становить один бал з чотирьох; негативні бали не присвоювалися.

Оцінка якості: Базувалась на оцінці відносного ефекту (ВР або відносний показник захворюваності [ВПЗ]) при застосуванні ТШП та IGRA-тестів. Якість доказових даних досліджень не знижувалась, якщо розрахункові оцінки для обох тестів отримували високий бал відносно конкретної категорії якості по системі GRADE.

**Інші міркування з питань якості досліджень**: При оцінці ризику систематичної помилки враховувалися категорії оцінки якості за шкалою Ньюкасл-Оттава. При виявленні хоча б однієї невідповідності - знімався один бал.

A1: Можливий ризик виникнення систематичних помилок. До недоліків досліджень відносяться: систематична помилка, обумовлена відбором, ризик виникнення помилки, пов'язаної з використанням результатів досліджуваного тесту з метою встановлення остаточного діагнозу, помилки, пов'язані з виявленням результату, а також помилки, пов'язані з публікацією позитивних результатів дослідження, якій надавалсь перевага. Мікробіологічні методи також використовувались для діагностики ТБ, проте не всі нові випадки ТБ були остаточно підтверджені методом культурального дослідження (посіву). Хоча формальна оцінка систематичної помилки публікації не проводилась, були підстави припускати наявність такої помилки. Ряд великих проспективних досліджень тривають у даний час та/або не були опубліковані; їх результати не були включені у даний аналіз. Однак передбачається, що включення таких результатів не вплине на підсумковий висновок проведеного аналізу. A2: Велика незрозуміла неузгодженість розрахункових показників ВР щодо ТШП. Виявлення значної неузгодженості між значеннями будь-якої розрахункової оцінки призводило до зняття балів.

A3: Незважаючи на незначну кількість включених досліджень, у ході їх проведення вивчали різні групи населення, у тому числі дорослих та дітей, осіб з імунодефіцитом та контактних осіб з ТБ, що дозволяло отримати прямі доказові дані для таких груп.

A4: Значна неточність при оцінці ВР щодо ТШП. Нижня межа 95% ДІ вказує на відсутність прогностичної цінності тесту. Виявлення значної неточності при кожній розрахунковій оцінці призводило до зняття балів.

B1: Можливий ризик виникнення систематичних помилок. До недоліків досліджень відносяться: систематична помилка, обумовлена ​​відбором; ризик виникнення помилки, пов'язаної з використанням результатів досліджуваного тесту для встановлення остаточного діагнозу; помилка, пов'язана з виявленням результату, а також помилка, пов'язана з публікацією позитивних результатів дослідження, якій надається перевага. Виключити систематичну помилку, пов'язану з використанням результатів досліджуваного тесту для встановлення остаточного діагнозу, у когорті, яка включала жінок у допологовий та післяпологовий період, не представлялося можливим у зв'язку з відсутністю відповідної інформації; крім того, у дослідженні спостерігалась наявність ряду невідповідностей, пов'язаних з відбором. Під час когортного дослідження за участі пацієнтів, які отримували АРТ, використовували референтний метод діагностики без урахування досліджуваних тестів; тим не менш, стосовно осіб, які проводили оцінку, сліпий метод не застосовувався і вони знали про результати туберкулінової шкірної проби, які були занесені до медичних карт пацієнтів. До методів, які застосовувалися для діагностики ТБ, відносили також мікробіологічні методи, проте не всі нові випадки ТБ були остаточно підтверджені. Хоча формальна оцінка систематичної помилки публікації не проводилась, були підстави припускати наявність такої помилки. Ряд великих проспективних досліджень тривають у даний час та/або не були опубліковані; їх результати не були включені до даного аналізу. Однак передбачається, що включення згаданих результатів не вплине на підсумковий висновок проведеного аналізу.

B2: Спостерігалась велика незрозуміла неузгодженість розрахункових показників ВР як щодо ТШП, так і щодо IGRA-тестів.

B3: Дана об'єднана оцінка базується на результатах тільки двох досліджень: одне дослідження за участі ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують АРТ, у яких медіана кількості клітин CD4 + становила приблизно 250, та інше дослідження за участі ВІЛ-інфікованих жінок, що спостерігалися протягом допологового та післяпологового періоду. Відсутні прямі доказові дані щодо пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та/або ВІЛ-інфікованих пацієнтів з високим рівнем клітин CD4, або інших підгруп ВІЛ-інфікованих осіб (наприклад, діти). B4: Дуже велика неточність оцінки ВР як щодо ТШП, так і щодо IGRA-тестів. Широкі ДІ вказують на значну прогностичну ефективність та відсутність прогностичної цінності. У дослідженні було зареєстровано дуже мало подій.

C1: Можливий ризик виникнення систематичних помилок. До недоліків досліджень відносяться: систематична помилка, обумовлена відбором; ризик виникнення помилки, пов'язаної з використанням результатів досліджуваного тесту для встановлення остаточного діагнозу (відсутність інформації), та помилка, пов'язана з публікацією позитивних результатів дослідження, якій надається перевага. Хоча формальна оцінка систематичної помилки публікації не проводилась, були підстави припускати наявність такої помилки. Ряд великих проспективних досліджень триває у даний час та/або не були опубліковані; їх результати не були включені до даного аналізу. Однак передбачається, що включення таких результатів не вплине на підсумковий висновок проведеного аналізу.

C2: Оцінка неузгодженості результатів між дослідженнями не проводилась.

C3: У даному єдиному дослідженні вивчали людей, які контактували на побутовому рівні з хворими на ТБ особами, у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ. Відсутні прямі доказові дані щодо інших підгруп контактних по ТБ осіб.

C4: Велика неточність оцінки ефекту щодо ТШП. Нижня межа 95% ДІ вказує на відсутність прогностичної цінності тесту.

D1: Можливий ризик виникнення систематичних помилок. До недоліків досліджень відносяться: систематична помилка, обумовлена відбором, відсутність застосування мікробіологічних методів для діагностики ТБ, ризик виникнення помилки, пов'язаної з використанням результатів досліджуваного тесту для встановлення остаточного діагнозу та помилки публікації. Хоча формальна оцінка систематичної помилки публікації не проводилась, були підстави припускати наявність такої помилки. Ряд великих проспективних досліджень триває у даний час та/або не були опубліковані; їх результати не були включені до даного аналізу. Однак передбачається, що включення таких результатів не вплине на підсумковий висновок проведеного аналізу.

D2: Оцінка неузгодженості результатів між дослідженнями не проводилась.

D3: У ході даного єдиного дослідження вивчали медичних працівників, які працюють у закладах первинної медико-санітарної допомоги. Відсутні прямі доказові дані щодо інших підгруп медичних працівників або щодо всіх аспектів надання медичної допомоги.

D4: Дуже велика неточність оцінки ефекту щодо ТШП та IGRA-тестів; широкі ДІ вказують на значну прогностичну ефективність та відсутність прогностичної цінності.

E1: Можливий ризик виникнення систематичних помилок. До недоліків досліджень відносяться: систематична помилка, обумовлена відбором, включення досліджуваних тестів до переліку методів, які використовуються для діагностики нових випадків ТБ, та помилка публікації. Хоча формальна оцінка систематичної помилки публікації не проводилась, були підстави припускати наявність такої помилки. Ряд великих проспективних досліджень триває у даний час та/або не були опубліковані; їх результати не були включені до даного аналізу. Однак передбачається, що включення згаданих результатів не вплине на підсумковий висновок проведеного аналізу. E2: Оцінка неузгодженості результатів між дослідженнями не проводилась.

E3: У ході даного єдиного дослідження вивчали підлітків у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ. Відсутні прямі доказові дані щодо інших підгруп дітей або підлітків.

E4: Немає значних неточностей: незначна кількість подій при великому розмірі вибірки.

60

##### Питання PICO 5: Чи слід пропонувати використовувати комбіновану схему терапії із застосуванням препаратів рифампіцин та ізоніазид з щоденним прийомом препаратів протягом 3 місяців (3RH) в якості альтернативи курсу монотерапії з використанням препарату ізоніазид (INH) протягом 6 або 9 місяців при проведенні профілактичного протитуберкульозного лікування дітей та підлітків віком до 15 років у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

###### 3-місячний курс комбінованої терапії із щоденним прийомом препаратів рифампіцин та ізоніазид у групі дітей та підлітків віком до 15 років

**Загальний рівень якості доказових даних:** Низький

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість пацієнтів** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Рівень непрямих доказів** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Інші міркування** | **3-4 місячний курс комбінованої терапії рифампіцин + ізоніазид**  **щоденний прийом ліків)** | **6-9 місячний курс монотерапії з використанням препарату ізоніазид** | **Відносний ефект (95% ДІ)** | **Абсолютний ефект**  **(95% ДІ)** |
| **ЗАХВОРЮВАННЯ НА ТБ, ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ НА ПІДСТАВІ РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ ДАНИХ; ПЕРІОД СПОСТЕРЕЖЕННЯ: ОСОБИ ВІКОМ ВІД 3-7 РОКІВ ДО 7-11 РОКІВ; КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ: РЕНТГЕНОГРАФІЯ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТИНИ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(49)* | Рандомізоване дослідження | Великий ризик 1 | Незначна неузго-дженість | Значний рівень 4 | Незначний рівень неточності | Відсутні | 26/220  (11,8%) | 48/200 (24,0%) | ВР 0,492  (0,318-0,762) | на 122 менше  на 1000 (від менше 57 до менше 164) | ㊉㊉◯◯  Низька | Дуже велике значення |
| **СМЕРТНІСТЬ** | | | | | | | | | | | | |
| 0 |  |  |  |  |  |  |  |  | Неможливо оцінити |  | – | Велике значення |
| **НЕБАЖАНІ ЯВИЩА: ПЕРІОД СПОСТЕРЕЖЕННЯ: ВІД 3-7 РОКІВ ДО 7-11 РОКІВ; КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ: ВИЯВЛЕННЯ СИМПТОМІВ ТА ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ПЕЧІНКОВИХ ФЕРМЕНТІВ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(49)* | Рандомізоване дослідження | Дуже  великий ризик 1,3 | Незначна неузго-дженість | Значний рівень 4 | Незначний рівень неточності | Відсутні | 27/650 (4,2%) | 25/200 (12,5%) | ВР 0,332  (0,197–0,559) | на 83 менше  на 1000 (від менше 55 до менше 100) | ㊉◯◯◯  Дуже низька | Дуже велике значення |
| **НЕБАЖАНІ ЯВИЩА: ПЕРІОД СПОСТЕРЕЖЕННЯ: МЕДІАНА 97-197 ДНІВ; КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ: ТЕСТ НА ТОКСИЧНЕ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(50)* | Обсерваційне дослідження | Великий ризик5 | Незначна неузго-дженість | Значний рівень 4 | Значний рівень неточності 6 | Відсутні | 1/220 (0,5%) | 5/264 (1,9%) | ВР 0,24  (0,03–2,04) | на 14 менше  на 1000 (від менше 18 до більше 20) | ㊉◯◯◯  Дуже низька | Дуже велике значення |

61

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість пацієнтів** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Рівень непрямих доказів** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Інші міркування** | **3-4 місячний курс комбінованої терапії рифампіцин + ізоніазид**  **щоденний прийом ліків)** | **6-9 місячний курс монотерапії з використанням препарату ізоніазид** | **Відносний ефект (95% ДІ)** | **Абсолютний ефект**  **(95% ДІ)** |
| **ПОКАЗНИК ПРОХОДЖЕННЯ ПОВНОГО КУРСУ ЛІКУВАННЯ: ПЕРІОД СПОСТЕРЕЖЕННЯ: ВІД 3-7 РОКІВ ДО 7-11 РОКІВ #** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(49)* | Рандомізоване дослідження | Великий ризик5 | Незначна неузго-дженість | Значний рівень4 | Незначний рівень неточності | Відсутні | 220/238 (92,4%) | 200/232 (86,2%) | ВР 1,07  (1,01–1,14) | на 60 більше  на 1000 (від більше 9 до більше 121) | ㊉㊉◯◯  Низька | Дуже велике |
| **ПОКАЗНИК ПРОХОДЖЕННЯ ПОВНОГО КУРСУ ЛІКУВАННЯ: КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ: ЗАВЕРШЕННЯ КУРСУ ЛІКУВАННЯ БІЛЬШ НІЖ НА 80% БЕЗ ПЕРЕРИВАННЯ БІЛЬШ НІЖ НА 2 МІСЯЦІ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(51)* | Обсерваційне дослідження | Великий ризик5 | Незначна неузго-дженість | Незначний рівень | Значний рівень неточності8 | Відсутні | 48/72 (66,7%) | 29/105 (27,6%) | ВР 2,41  (1,70–3,43) | на 389 більше  на 1000 (від більше 193 до більше 671) | ㊉◯◯◯  Дуже низька | Дуже велике |
| **ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ (ХР-ТБ** | | | | | | | | | | | | |
| 0 |  |  |  |  |  |  |  |  | Неможливо оцінити |  | – | Велике |

Див . бібліографію *(49-51)*

1  Не дивлячись на існування ризику виникнення систематичної помилки, обумовленої відбором, характеристики двох груп були подібними. Дані щодо пацієнтів з низьким рівнем дотримання режиму призначеного лікування не використовувалися при аналізі результатів лікування. Зниження якості доказових даних на один рівень.

2  Розвиток захворювання з клінічною симптоматикою не спостерігався. За оцінюваний результат приймали щойно виявлені відхилення від норми на рентгенограмі грудної клітини, що дозволяло зробити припущення про наявність активної форми ТБ. Відсутні дані порівняння з режимом 6H.Зниження якості доказових даних на один рівень.

3 Оскільки сліпий метод не застосовувався, існує високий рівень систематичної помилки, пов’язаної із встановленням результату. На другому етапі дослідження до лікувальної групи з використанням препарату рифампіцин (RH) були включені пацієнти, які відрізнялися за своїми характеристиками; вони не були рандомізовані по групам, тобто учасники групи, які приймали рифампіцин (RH), та групи, яка отримувала ізоніазид (9H). Зниження якості доказових даних на два рівні

4 Відсутні дані порівняння з режимом лікування 6H. Зниження якості доказових даних на один рівень.

5 Ризик систематичної помилки внаслідок низького рівня порівняння цих двох груп. Зниження якості доказових даних на один рівень.

6 Низька частота подій та широкий 95% ДІ. Зниження якості доказових даних на один рівень.

7 Сліпий метод не застосовувався. Тест на ступінь дотримання режиму прийому лікарських препаратів проводили батьки пацієнта вдома. Незважаючи на існування ризику виникнення систематичної помилки, обумовленої відбором, характеристики двох груп були однаковими. Зниження якості доказових даних на один рівень.

8  Широкий 95% ДІ. Зниження якості доказових даних на один рівень.

#  У дослідженні наведені дані про показники прихильності до лікування; рівень дотримання режиму запропонованого лікування вважався низьким, якщо при дослідженні сечі пацієнта за допомогою тест-смужок не було виявлено лікарського засобу, або якщо пацієнти не приходили на контрольні візити, або були втрачені для спостереження. При проведенні аналізу, низький рівень дотримання режиму відносили до категорії незавершеного повного курсу лікування.

62

##### Питання PICO 6: Чи слід пропонувати використовувати комбіновану схему терапії з щотижневим прийомом препарату рифапентин у поєднанні з препаратом ізоніазид протягом 3 місяців в якості альтернативного до курсу монотерапії ізоніазидом при лікуванні ЛТБІ у країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ?

###### 3-місячний курс комбінованої терапії з використанням препаратів рифапентин та ізоніазид (щотижневий прийом ліків) або курс монотерапії з застосуванням преперату ізоніазид (щоденний прийом ліків) при лікуванні ЛТБІ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

**Досліджувана популяція:** дорослі пацієнти з ВІЛ-інфекцією

**Порівняльна оцінка:** 6-9-місячний курс монотерапії ізоніазидом

**Загальна якість доказів:** висока

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість пацієнтів** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Рівень**  **непрямих доказів** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Інші міркування** | **3-місячний курс комбінованої терапії рифамціцин + ізоніазид терапії (щотижневий прийом ліків)** | **6-9 місячний курс монотерапії з використанням препарату ізоніазид** | **Відносний ефект (95% ДІ)** | **Абсолютний ефект**  **(95% ДІ)** |
| **АКТИВНА ФОРМА ТБ** | | | | | | | | | | | | |
| 2 *(52,53)* | Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) | Незначний | Незначна неузгодженість | Незначний рівень1 | Значна неточність2 | Відсутні | 26/534 (4,9%) | 28/520 (5,4%) | ВР 0,733  (0,234–2,295) | на 14 менше на 1000 (від менше 41 до більше 70) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Дуже велике |
| **ЗАГАЛЬНА СМЕРТНІСТЬ** | | | | | | | | | | | | |
| 2 *(52,53)* | РКД | Незначний | Незначна неузгодженість | Незначний рівень 1 | Значна неточність 2 | Відсутні | 23/535 (4,3%) | 30/513 (5,8%) | ВР 0,746  (0,438–1,270) | на 15 менше на 1000 (від більше 16 до менше 33) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Велике |
| **БУДЬ-ЯКА НЕСПРИЯТЛИВА ПОДІЯ (III АБО IV СТУПЕНЮ)** | | | | | | | | | | | | |
| 2 *(52,53)* | РКД | Великий ризик3 | Незначна неузгодженість | Незначний рівень 1 | Незначна неточність | Відсутні | 39/535 (7,3%) | 59/513 (11,5%) | ВР 0,627  (0,426–0,921) | на 43 менше на 1000 (від менше 9 до менше 66) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Дуже велике |
| **ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ** | | | | | | | | | | | | |
| 2 *(52,53)* | РКД | Незначний 4 | Незначна неузгодженість | Незначний рівень 1 | Незначна неточність | Відсутні | 8/535 (1,5%) | 30/513 (5,8%) | ВР 0,256  (0,118–0,553) | на 44 менше на 1000 (від менше 26 до менше 52) | ㊉㊉㊉㊉  Висока | Дуже велике |
| **ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ** | | | | | | | | | | | | |
| 2 *(52,53)* | РКД | Незначний | Незначна неузгодженість | Незначний рівень 1 | Дуже велика неточність5 | Відсутні | 3/534 (0,6%) | 1/520 (0,2%) | ВР 2.001  (0,259–15,436) | на 2 більше на 1000 (від менше 1 до більше 28) | ㊉㊉◯◯  Низька | Велике |

63

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість пацієнтів** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Рівень**  **непрямих доказів** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Інші міркування** | **3-місячний курс комбінованої терапії рифамціцин + ізоніазид (щотижневий прийом ліків)** | **6-9 місячний курс монотерапії з використанням препарату ізоніазид** | **Відносний ефект (95% ДІ)** | **Абсолютний ефект**  **(95% ДІ)** |
| **ПОКАЗНИК ПРОХОДЖЕННЯ ПОВНОГО КУРСУ ЛІКУВАННЯ** | | | | | | | | | | | | |
| 2 *(52,53)* | РКД | Незначний | Незначна неузгодженість | Незначний рівень1 | Незначна неточність | Відсутні | 497/534  (93,1%) | 397/520 (76,3%) | ВР 1,255  (1,014–1,553) | На 195 більше на 1000 (від більше 11 до більше 422) | ㊉㊉㊉㊉  Висока | Дуже велике |

1 Не дивлячись на те, що одне з досліджень було проведено у країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, це не повинно вплинути на відносний ефект, розрахований для схеми комбінованої терапії із застосуванням препаратів рифапентин та ізоніазид у порівнянні з монотерапією ізоніазидом. Рівень якості доказових даних не знижували.

2 95% ДІ як абсолютного, так і відносного ефектів охоплюють значення, що відображають відчутні користь та шкоду від застосування терапії рифапентином та ізоніазидом протягом 3 місяців (3HP).

3 Оскільки обидва дослідження були відкритими, це могло створити передумови для виникнення систематичної помилки при виявленні несприятливих подій.

4 Хоча обидва дослідження були відкритими, малоймовірно, щоб це вплинуло на виявлення гепатотоксичності, яка, зазвичай, діагностується за допомогою об'єктивних вимірів (тобто аналізів крові). Рівень якості доказових даних не знижували.

5 Дуже низька частота подій. Верхня межа 95% ДІ як для абсолютного, так і для відносного ефектів охоплює значення, що відображають відчутну шкоду від застосування терапії препаратами рифапентин та ізоніазид протягом 3 місяців (3HP). Якість доказових даних знижена на два рівні.

64

###### 3-місячний курс комбінованої терапії із затосуванням препаратів рифапентин та ізоніазид (щотижневий прийом ліків) або монотерапія ізоніазидом (щоденний прийом ліків) при лікуванні ЛТБІ у пацієнтів без ВІЛ-інфекції

**Досліджувані популяції:** вдорослі пацієнти без ВІЛ-інфекції **Порівняльна оцінка:** 6-9-місячний курс монотерапії ізоніазидом **Загальна якість доказових даних:** середня

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість пацієнтів** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Рівень**  **непрямих доказів** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Інші міркування** | **3-місячний курс комбіно-ваної терапії рифамціцин + ізоніазид** | **6-9 місячний курс моно-терапії препаратом ізоніазид** | **Відносний ефект (95% ДІ)** | **Абсолютний ефект**  **(95% ДІ)** |
| **АКТИВНА ФОРМА ТБ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(54)* | РКД | Незначний | Незначний рівень неузгодженості | Значний рівень1 | Незначна неточність2 | Відсутні | 7/3986  (0,2%) | 15/3745 (0,4%) | ВР 0,438  (0,179–1,074) | на 2 менше на 1000  (від менше 0 до менше 3) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Дуже велике |
| **ЗАГАЛЬНА СМЕРТНІСТЬ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(54)* | РКД | Незначний | Незначний рівень неузгодженості | Значний рівень1 | Незначна неточність3 | Відсутні | 31/3986 (0,8%) | 39/3759 (1,0%) | ВР 0,740  (0,462–1,183) | на 3 меньше на 1000  (від більше 2 до менше 6) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Велике |
| **БУДЬ-ЯКА НЕСПРИЯТЛИВА ПОДІЯ (III АБО IV СТУПЕНЮ)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(54)* | РКД | Великий ризик4 | Незначний рівень неузгодженості | Значний рівень1 | Незначна неточність | Відсутні | 229/4040 (5,7%) | 244/3759  (6,5%) | ВР 0,873  (0,733–1,040) | на 8 меньше на 1000  (від більше 3 до менше 17) | ㊉㊉◯◯  Низька | Дуже велике |
| **ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(54)* | РКД | Незначний 5 | Незначний рівень неузгодженості | Значний рівень1 | Незначна неточність | Відсутні | 18/4040 (0,4%) | 103/3759 (2,7%) | ВР 0,163  (0,099–0,268) | на 23 меньше на 1000  (від менше 20 до менше 25) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Дуже велике |
| **ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(54)* | РКД | Незначний | Незначний рівень неузгодженості | Значний рівень1 | Незначна неточність 3 | Відсутні | 1/3986 (0,0%) | 2/3745 (0,1%) | ВР 0,470  (0,043–5,179) | на 0 меньше на 1000  (від менше 1 до більше 2) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Велике |

65

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість пацієнтів** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Рівень**  **непрямих доказів** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Інші міркування** | **3-місячний курс комбіно-ваної терапії рифамціцин + ізоніазид** | **6-9 місячний курс моно-терапії препаратом ізоніазид** | **Відносний ефект (95% ДІ)** | **Абсолютний ефект**  **(95% ДІ)** |
| **ПОКАЗНИК ПРОХОДЖЕННЯ ПОВНОГО КУРСУ ЛІКУВАННЯ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(54)* | РКД | Незначний | Незначний рівень неузгодженості | Значний рівень1 | Незначна неточність | Відсутні | 3273/3985 (82,1%) | 2585/3745 (69,0%) | ВР 1,190  (1,159–1,221) | на 131 больше на 1000 (від більше 110 до більше 153) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Дуже велике |

1 Порівняння з 6-місячним курсом монотерапії ізоніазидом не проводили. До складу учасників дослідження було включено 2,7% ВІЛ-позитивних пацієнтів. Хоча це дослідження було проведено у країнах з низьким рівнем

захворюваності на ТБ, даний факт не повинен вплинути на відносний ефект, розрахований для схеми комбінованої терапії рифапентин + ізоніазид у порівнянні з монотерапією ізоніазидом. Якість доказових даних знижена на один рівень.

2 Широкий 95% ДІ для ВР, проте невелика кількість подій та вузький ДІ для абсолютного ефекту. Крім того, результат відповідав заздалегідь встановленій межі «не меншій» ефективності. Рівень якості доказових даних не знижували.

3 Широкий 95% ДІ для ВР, проте невелика кількість подій та вузький ДІ для абсолютного ефекту. Рівень якості доказових даних не знижували.

4 Відкритий дизайн дослідження міг призвести до виникнення систематичної помилки.

5 Хоча дане дослідження було відкритим, малоймовірно, щоб це вплинуло на виявлення гепатотоксичності, яка зазвичай діагностується за допомогою об'єктивних вимірів (тобто аналізів крові). Рівень якості доказових даних не знижували.

66

**3-місячний курс комбінованої терапії рифапентин + ізоніазид (щотижневий прийом ліків) або монотерапія ізоніазидом (щоденний прийом ліків), що застосовуються для лікування ЛТБІ у дітей та підлітків**

**Досліджувана популяція:** діти та підлітки

**Порівняльна оцінка:** 6-9 місячний курс монотерапії препаратом ізоніазид

**Загальна якість доказових даних:** Середня

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість пацієнтів** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Рівень**  **непрямих доказів** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Інші міркування** | **3-місячний курс комбіно-ваної терапії рифамціцин + ізоніазид** | **6-9 місячний курс моно-терапії препаратом ізоніазид** | **Відносний ефект (95% ДІ)** | **Абсолютний ефект**  **(95% ДІ)** |
| **АКТИВНА ФОРМА ТУБЕРКУЛЬОЗУ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(55)* | РКД | Незначний | Незначна неузгодженість | Великий рівень непрямих доказів 1 | Незначна неточність2 | Відсутні | 0/471 (0,0%) | 3/434 (0,7%) | ВР 0,132  (0,007–2,542) | на 6 меньше на 1000  (від менше 7 до більше 11) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Дуже велике |
| **ЗАГАЛЬНА СМЕРТНІСТЬ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(55)* | РКД | Незначний | Незначна неузгодженість | Великий рівень непрямих доказів 1 | Незначна неточність 3 | Відсутні | 0/539 (0,0%) | 2/493 (0,4%) | ВР 0,183  (0,009–3,802) | на 3 меньше на 1000  (від менше 4 до більше 11) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Велике |
| **БУДЬ-ЯКА НЕСПРИЯТЛИВА ПОДІЯ (III АБО IV СТУПЕНЮ)** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(55)* | РКД | Великий ризик4 | Незначна неузгодженість | Великий рівень непрямих доказів 1 | Незначна неточність 3 | Відсутні | 7/539 (1,3%) | 8/493 (1,6%) | ВР 0,875  (0,320–2,396) | на 2 меньше на 1000 (від менше 11 до більше 23) | ㊉㊉◯◯  Середня | Дуже велике |
| **ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(55)* | РКД | Незначний 5 | Незначна неузгодженість | Великий рівень непрямих доказів 1 | Незначна неточність | Відсутні | 0/539 (0,0%) | 0/493 (0.0%) | Неможливо оцінити | на 0 меньше на 1000  (від менше 4 до більше 4) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Дуже велике |
| **ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ** | | | | | | | | | | | | |
| 0 |  |  |  |  |  |  |  |  | Неможливо оцінити |  | – | Велике |

67

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість пацієнтів** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Рівень**  **непрямих доказів** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Інші міркування** | **3-місячний курс комбіно-ваної терапії рифамціцин + ізоніазид** | **6-9 місячний курс моно-терапії препаратом ізоніазид** | **Відносний ефект (95% ДІ)** | **Абсолютний ефект**  **(95% ДІ)** |
| **ПОКАЗНИК ПРОХОДЖЕННЯ ПОВНОГО КУРСУ ЛІКУВАННЯ** | | | | | | | | | | | | |
| 1 *(55)* | РКД | Незначний | Незначна неузгодженість | Великий рівень непрямих доказів1 | Незначна неточність | Відсутні | 415/471 (88,1%) | 351/434 (80,9%) | ВР 1,089  (1,030–1,153) | на 72 більше на 1000 (від більше 24 до більше 124) | ㊉㊉㊉◯  Середня | Дуже велике |

1 Порівняння з 6-місячним курсом монотерапії ізоніазидом не проводили. Хоча дане дослідження було проведено у країнах з низьким рівнем захворюваності на ТБ, це не повинно вплинути на відносний ефект, розрахований для схеми комбінованої терапії препаратами рифапентин + ізоніазид у порівнянні з монотерапією ізоніазидом. Якість доказових даних було знижено на один рівень.

2 Широкий 95% ДІ для ВР, але невелика кількість подій та вузький ДІ для абсолютного ефекту. Крім того, результат відповідав заздалегідь встановленій межі «не меншої» ефективності. Рівень якості доказових даних не знижували.

3 Широкий 95% ДІ для ВР, але невелика кількість подій та вузький ДІ для абсолютного ефекту. Рівень якості доказових даних не знижували.

4 Відкритий дизайн дослідження міг призвести до виникнення систематичної помилки.

5 Хоча дане дослідження було відкритим, малоймовірно, щоб даний факт вплинув на виявлення гепатотоксичності, яка зазвичай діагностується за допомогою об'єктивних вимірів (тобто аналізів крові). Рівень якості доказових даних не знижували.

68

##### Питання PICO 7: Чи слід рекомендувати профілактичне лікування особам, які контактували з особами, які мають мультирезистентний ТБ або рифампіцин-резистентний ТБ?

###### Профілактичне лікування пацієнтів, які контактували з особами з мультирезистентним або рифапіцин-резистентнимТБ

Під час проведення аналізу були виключені п'ять досліджень, протягом яких повний курс профілактичного лікування з приводу ТБ завершили менш 20 учасників. Крім того, було виключено дослідження, виконане Kristi, оскільки застосовували лише монотерапію ізоніазидом.

**Загальна якість доказових даних:** низька

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість пацієнтів** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Рівень**  **непрямих доказів** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Інші міркування** | **Профілактичне лікування ТБ** | **Відсутність лікування** | **Відносний ефект (95% ДІ)** | **Абсолютний ефект**  **(95% ДІ)** |
| **ЧАСТОТА РОЗВИТКУ НОВИХ ВИПАДКІВ АКТИВНОЇ ФОРМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ (ЯК ЧУТЛИВОГО ДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ТАК І ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО)** | | | | | | | | | | | | |
| 4 *(56–59)* | Дослідження методом спостереження | Дуже великий1 | Незначна неузгодженість | Незначний рівень непрямих доказів | Дуже велика неточність3 | Відсутні | 2/41 (4,9%) | 13/64 (20,3%) | 0,20  (0,04–0,94)4 | на 154 менше на 1000 (на 273 менше – на 36 менше) | ㊉◯◯◯ Дуже низька | Дуже велике значення |
| 0/93 (0%) | 3/15 (20%) | 0,02  (0,00–0,39)5 | на 200 менше на 1000  (на 403 менше – на 3 більше) |
| 0/21 (0%) | 0/10 (0%) | –6 | на 0 більше на 1000 (на 138 менше – на 138 більше) |
| 0/30 (0%) | 0/166 (0%) | –7 | на 0 більше на 1000  (на 45 менше – на 45 більше) |
| **ЧАСТОТА РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАННЯ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТБ (МР-ТБ)** | | | | | | | | | | | | |
| 32  *(56, 57, 59)* | Дослідження методом спостереження | Дуже великий1 | Незначна неузгодженість | Незначний рівень непрямих доказів | Дуже велика неточність3 | Відсутні | 0/93  (0%) | 3/15  (20%) | 0,02  (0,00–0,39)5 | на 200 менше на 1000  (на 403 менше – на 3 більше) | ㊉◯◯◯  Дуже низька | Дуже велике значення |
|  |  |  |  |  |  |  | 0/21 | 0/10 | –6 | на 0 більше на 1000 |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  | (0%) | (0%) |  | (на 138 менше – на |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 138 більше) |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  | 0/30 | 0/166 | –7 | на 0 більше на 1000 |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  | (0%) | (0%) |  | (на 45 менше – на 45 більше) |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

69

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Оцінка якості** | | | | | | | **Кількість пацієнтів** | | **Ефект** | | **Якість** | **Значення** |
| **Кількість досліджень** | **Дизайн дослідження** | **Ризик виникнення систематичної помилки** | **Неузгодженість результатів між дослідженнями** | **Рівень**  **непрямих доказів** | **Неточність визначення розміру ефекту** | **Інші міркування** | **Профілактичне лікування ТБ** | **Відсутність лікування** | **Відносний ефект (95% ДІ)** | **Абсолютний ефект**  **(95% ДІ)** |
| **СМЕРТНІСТЬ** | | | | | | | | | | | | |
| 0 | Немає даних |  |  |  |  |  |  |  | Неможливо оцінити |  | – | Велике значення |
| **НЕСПРИЯЛИВІ ПОДІЇ** | | | | | | | | | | | | |
| 0 | Немає даних |  |  |  |  |  |  |  | Неможливо оцінити |  | – | Дуже велике значення |
| **РОЗВИТОК ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОСТІ** | | | | | | | | | | | | |
| 0 | Немає даних |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Велике значення |

1 Ризик виникнення систематичної помилки при відборі контрольної групи. Ні в одному з досліджень не проводився скоригований аналіз для обліку чинників, які спотворюють результат. Якість доказових даних була знижена на два рівня.

2 Було виключено дослідження, виконане Shaaf та інш., оскільки в ньому не повідомлялося про рівень захворюваності на МР-ТБ.

3 Незначні розміри вибірки та широкі 95% ДІ. Якість доказових даних була знижена на два рівня.

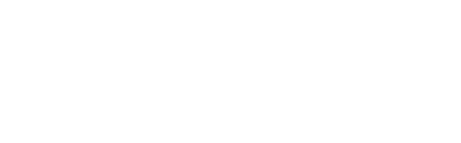
4 Бібліографія (56)

5 Бібліографія (58)

6 Бібліографія (57)

7 Бібліографія (59)

70



**Всесвітня організація охорони здоров’я**

**ISBN 978-92-4-555023-5**

Більше детальну інформацію можна отримати за адресою:



**Всесвітня організація охорони здоров’я**

**20, авеню Appia CH-1211 Женева 27 Швейцарія Глобальна програма по боротьбі з туберкульозом**

**Електронна почта:** [**tbdocs@who.int**](mailto:tbdocs@who.int)

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

1. Це питання PICO не було включено до вихідного оглядового документу, який був представлений до Комітету ВООЗ щодо огляду керівних принципів, його додали пізніше, згідно з пропозицією ГРН та за згодою Секретаріату Комітету. [↑](#footnote-ref-1)